ISSN : 0048 – 7848

VOL. 104 APRILIE - IUNIE 2000 Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI
DIN IAȘI

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Deseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de:

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Sinițchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe BĂLAN
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU

Secretar general de redacţie
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEANU, Alexandru Dan CIOCHINĂ

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile DRUG, Lucian INDREI, Ioan PETCU, Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 104/2000, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIALE

Cristina Cijevschi-Prelipceanu, C. Stanciu: Boala de reflux gastroesofagian şi *Helicobacter pylori* 7
O.C. Mungiu, Dunărea Georgeta Ionescu, Irina-Maria Jaba: Contribuţia biologiei moleculare la progresul farmacologiei şi terapeuticii 11

ACTUALITĂŢI

I. Haulică, P. Boişteanu, R. Iliescu: Implicaţii ale stresului oxidativ în senescenţă 15
Ortansa Stoica, I. Sandovici, M. Covic: Predispoziţia genetică în cancer 21
G. Ungureanu, Ioana Dana Alexa: Factorii de risc cardiovascular la vârstnici 31
Carmen Badiu, Felicia Ştefanache: Neurofibromatosis. Nosological considerations 39
Georgeta Rusu, Gh. Dănilă: Fluorochinolonele. Interacţiuni medicamentoase 45
A. Ivan, L.L. Indrei: Emergenţa bolilor transmisibile, proces în continuă evoluţie – un nou tip de meningoencefalită cu etiologie virală 51

ARTICOLE ORIGINALE

Stela Goţia, Alina Murgu, C. Ailioaie, Aurica Rugină, Luminiţa Brădăţan, R. Russu: Toxoplasmoza copilului în actualitate 57
A. Covic, Irina-Draga Căruntu, Daniela Marian, Carmen Volovăţ, Camelia Ghiciuc, Camelia Costin, Laura Florea, Coriolan Cotuţiu, Maria Covic: Prognosticul şi tratamentul glomerulonefritei membranoase: studiu prospectiv pe 5 ani 63
Veronica Mocanu, Veronica Colev, Carmen Vulpoi, Anca Roxana Stoica, Dorina Mironovici, Rodica Răilean, E. Zbranca: La composition corporelle aux patientes sous-pondérales aménorrhéiques et euménorrhéiques 75
Gh. Dorobăţ, C.M. Dorobăţ, V. Luca: Scorul HIS (Hanover Intensive Score). Studiu personal pe 218 cazuri 81
C. Pleşa, C. Bradea, V. Strat, M. Chifan, D. Niculescu, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, N. Dănilă, Elena Cotea: Duodenopancreatectomia cefalică cu păstrarea pilorului în tratamentul cancerului de pancreas 89
C. Aprodu, D.G. Goţia, Simona Gavrilescu, D. Apostol, Doina Nedelcu, B. Savu, V. Munteanu, A. Vlad, M. Burlea, Amelia Andrieş: Acalazia cardiei la copil – posibilităţi diagnostice şi opţiuni terapeutice 93
Lucia Grigore, Antonia Poiată: Evaluarea prognosticului în sepsisul cu bacili geam negativi prin scorul SAPS II (Scorul fiziologic acut simplificat) 97
Lidia Andriescu, Anda Ioana Buiuc, C. Dolinescu, C. Dragomir, Elena Albulescu: Rezultatele tratamentului multimodal în timoame 103
Roxana Filip, Antonia Poiată, Gabriela Coman, Cătălina Dahorea: Resistance mechanism for a number of non-typhoidic *Salmonella* strains in Iaşi, Romania 109
Manuela Ciocoiu, Doina Azoicăi, Magda Bădescu, A. Ivan, Veronica Colev: Stresul ocupaţional – factor de risc în hipertensiunea arterială esenţială 113
Şt. Panaite, Silvia Mîrţu, Monica Tatarciuc, Anca Viţelariu: Influenţa produşilor de coroziune ai aliajelor dentare asupra ţesuturilor excitabile 119

Silvia Mîrţu, Constanţa Mocanu, C.G. Popovici: Studiul comparativ al efectului metronidazolului în aplicaţii subgingivale în tratamentul parodontopatiei adultului 125
Antonia Poiată, Roxana Filip, Cristina Tuchiluş, Sofia Constantiniu, Irina Dumistrăcel, Crina Popa, Cristina Lăcătuş, D. Buiuc: Sensitivity of *Enterobacteriaceae* strains to the third generation cephalosporins 131

CAZURI CLINICE

Carmen Anton, A. Trifan, C. Stanciu, G.O. Stanciu, G. Malgarinos: Crise comitiale au cours d'un traitement par interferon alpha pour une hepatite chronique virale C 135
M. Pricop, Cornelia Tomoşoiu, Mirela Feurdean, Cornelia Gafencu, Simona Muscă, S. Slătineanu, C. Daniil: Abdominal pregnancy. Case report, review of the literature 139
O. Brumariu, Ingrid Miron, Mihaela Munteanu, G. Enache, Gh. Stan, C. Mihailiuc, V. Dimov, G. Dumitrescu, Cristina Rusu, D. Mihailă: Asocierea între facomatoze neurocristopatice şi neoplazii în patologia copilului. Experienţa Clinicii Pediatrie IV. 143
M.D. Cobzeanu, C. Dinu, V. Costinescu, Maria Sultana Mihailovici, M. Grigoraş: Therapeutical aspects of the plasmocytoma localized at the level of head and neck 151
D.D. Brănişteanu, E. Zbranca: Barraquer - Simons Syndrome. Report of a case and review of the literature 155

TEHNICI ŞI METODE

R. Socolov: Valiarea tehnicii ablaţiei endometriale histeroscopice între metodele conservatoare de tratament al menoragiilor 159
C.P.P. Neumann, Monica-Silvia Tatarciuc, Anca Viţelariu, Diana Diaconu, Odette Luca: Tehnologia CAD/CAM - elaborarea modelului electronic prin amprentarea optică în cadrul tehnologiei de realizare a protezelor dentare asistate de computer 161

TEZE DE DOCTORAT

pp. 165-171

RECENZII

Respiratory disorders during sleep 117
Vademecum Medicamentorum 171

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

A doua Conferinţă Naţională de Stroke (accident vascular cerebral acut) 20
Teme prioritare de cercetare în medicina muncii 37
Program de instruire post-universitară. Proiect Trainpharm. Rolul farmacistului în planificarea familială şi a sănătăţii reproducerii 49
Simpozion. Aspecte actuale privind calitatea alimentului 55
Al VI-lea Simpozion al neurologilor. Chişinău-Iaşi 138

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

E. Târcoveanu, I. Chiriac: Istoricul chirurgiei româneşti (II) 175

VIAŢA S.M.N.

pp. 181-183

IN MEMORIAM

Dr. Olga Zavate 185
Prof. dr. Gh. Lupaşcu 187
Prof. dr. T. Pirozynski 189

* * *

Noutăţi: 10, 56, 74, 88, 92, 96, 102, 108, 112, 124, 134, 137, 150, 163-164, 168, 170, 173-174, 184

Vol. 104/2000, Nr. 2

CONTENTS

EDITORIALS

Cristina Cijevschi-Prelipceanu, C. Stanciu: Gastroesophageal reflux - from clasic to modern 7
O.C. Mungiu, Dunărea Georgeta Ionescu, Irina-Maria Jaba: Contribution of molecular biology at pharmacology and therapeutics progress 11

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

I. Hăulică, P. Boişteanu, R. Iliescu: Implication of the oxidative stress in senescence 15
Ortansa Stoica, I. Sandovici, M. Covic: Genetic predisposition to cancer 21
G. Ungureanu, Ioana Dana Alexa: Cardiovascular risk factors in elderly 31
Carmen Badiu, Felicia Ştefanache: The neurofibromatosis. Nisological considerations 39
Georgeta Rusu, Gh. Dănilă: Fluoroquinolones. Drug interactions 45
A. Ivan, L.L. Indrei: Emergence of transmissible disorders a continuous process - a new type of viral meningoencephalitis 51

ORIGINAL PAPERS

Stela Goţia, Alina Murgu, C. Ailioaie, Aurica Rugină, Luminiţa Brădăţan, R. Russu: Child toxoplasmosis today 57
A. Covic, Irina-Draga Căruntu, Daniela Marian, Carmen Volovăţ, Camelia Ghiciuc, Camelia Costin, Laura Florena, Coriolan Cotuţiu, Maria Covic: Prognosis and treatment of membraneous glomerulonephritis (GN): a five year prospective study ... 63
Veronica Mocanu, Veronica Colev, Carmen Vulpoi, Anca Roxana Stoica, Dorina Mironovici, Rodica Răilean, E. Zbranca: La composition corporelle aux patientes sous-pondérales aménorrhéiques et euménorrhéiques 75
Gh. Dorobăţ, C.M. Dorobăţ, V. Luca: Hanover Intensive Score. Study on 218 cases 81
C. Pleşa,. C. Bradea, V. Strat, M. Chifan, D. Niculescu, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, N. Dănilă, Elena Cotea: Cefalic duodenopancreatectomy with piloric preservation (DCPP) in the treatment of pancreatic cancer 89
C. Aprodu, D.G. Goţia, Simona Gavrilescu, D. Apostol, Doina Nedelcu, B. Savu, V. Munteanu, A. Vlad, M. Burlea, Amelia Andrieş: Achalasia in children: diagnostic opportunities and therapeutical options 93
Lucia Grigore, Antonia Poiată: Evaluation of sepsis prognosis using SAPS II (The simplified acute physiological score) 97
Lidia Andriescu, Anda Ioana Buiuc, C. Dolinescu, C. Dragomir, Elena Albulescu: Multimodal treatment outcome of invasive thymomas 103
Roxana Filip, Antonia Poiată, Gabriela Coman, Cătălina Dahorea: Resistance mechanism for a number of non-typhoidic *Salmonella* strains in Iaşi, Romania 109
Manuela Ciocoiu, Doina Azoicăi, Magda Bădescu, A. Ivan, Veronica Colev: Ocupational stress - risk factor in essential arterial hypertension 113
Şt. Panaite, Silvia Mîrţu, Monica Tatarciuc, Anca Viţelariu: Influence of corrosion products of dental alloys on the tissues 119
Silvia Mîrţu, Constanţa Mocanu, C.G. Popovici: Comparison of the effects of metronidazole in subgingival application in the treatment of adult periodontitis ... 125

Antonia Poiată, Roxana Filip, Cristina Tuchiluş, Sofia Constantiniu, Irina Dumistrăcel, Crina Popa, Cristina Lăcătuş, D. Buiuc: Sensitivity of *Enterobacteriaceae* strains to the third generation cephalosporins 131

CASE REPORTS

Carmen Anton, A. Trifan, C. Stanciu, G.O. Stanciu, G. Malgarinos: Crise comitiale au cours d'un traitement par interferon alpha pour une hepatite chronique virale C 135

M. Pricop, Cornelia Tomoşoiu, Mirela Feurdean, Cornelia Gafencu, Simona Muscă, S. Slătineanu, C. Daniil: Abdominal pregnancy. Case report, review of the literature 139

O. Brumariu, Ingrid Miron, Mihaela Munteanu, G. Enache, Gh. Stan, C. Mihailiuc, V. Dimov, G. Dumitrescu, Cristina Rusu, D. Mihailă: Association between facomatosis and neoplasia in children's pathology - IVth Pediatric Clinic's experience 143

M.D. Cobzeanu, C. Dinu, V. Costinescu, Maria Sultana Mihailovici, M. Grigoraş: Therapeutical aspects of the plasmocytoma localized at the level of head and neck 151

D.D. Brănişteanu, E. Zbranca: Barraquer - Simons Syndrome. Report of a case and review of the literature 155

TEHNIQUES AND METHODS

R. Socolov: Hysteroscopic endometrial ablation validation among conservative treatment methods of menorrhagia 159

C.P.P. Neumann, Monica-Silvia Tatarciuc, Anca Viţelariu, Diana Diaconu, Odette Luca: CAD/CAM technology of dental prosthetics 161

PH.D. THESIS

pp. 165-171

BOOK REVIEWS

Respiratory disorders during sleep 117

Vademecum Medicamentorum 171

SCIENTIFIC MEETINGS

IInd Stroke National Conference 20

Scientific meeting on priority researche themes in occupational medicine 37

Trainpharm Project 49

Actual aspects reponding food quality - Symposion 55

VIth Neurological Symposion. Chişinău-Iaşi 138

FROM THE HISTORY OF MEDICINE IN IASI

E. Târcoveanu, I. Chiriac: History of Romanian surgery (II) 175

S.M.N. LIFE

pp. 181-183

IN MEMORIAM

Ph. Olga Zavate 185

Ph.MD. Gh. Lupaşcu 187

Ph.MD. T. Pirozynski 189

* * *

News: 10, 56, 74, 88, 92, 96, 102, 108, 112, 124, 134, 137, 150, 163-164, 168, 170, 173-174, 184

EDITORIALE

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ŞI *HELICOBACTER PYLORI*

Cristina Cijevschi Prelipcean, Carol Stanciu
Clinica a-II-a Medicală Gastroenterologie
Spitalul Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE), entitate clinică independentă, multifactorială, permite prin tulburări complexe de motilitate trecerea conţinutului gastric în esofag.

Acum, în prag de mileniu trei, conform studiilor epidemiologice, frecvenţa BRGE şi a complicaţiilor majore ale sale - esofagul Barrett şi adenocarcinomul esofagian distal - sunt în continuă creştere (1, 2). Asocierea infecţiei cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) acestei afecţiuni nu este, în prezent, studiată în întregime; rezultatele din literatura de specialitate fiind adesea contradictorii, iar decizia de eradicare a infecţiei cu *H. pylori* asociat BRGE este diferit apreciată.

Prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE este variabilă, de la valori statistice nesemnificative până la identificarea infecţiei cu *H. pylori* în toate cazurile de BRGE, aşa cum rezultă din studiile publicate de Mihara et al. (3), DeKoster et al (4) sau Locke GR et al (5). În acelaşi timp, tot statistic, se constată pe de o parte diminuarea infecţiei cu *H. pylori* în ţările dezvoltate (consecinţă a standardului socio-economic şi implicit sanitar crescut şi a folosirii pe scară largă a antibioticelor), iar pe de altă parte scăderea frecvenţei ulcerului gastric, duodenal şi a cancerului antral, în timp ce BRGE este în continuă creştere.

Întrebarea care în prezent poate fi considerată mai mult teoretică este dacă infecţia cu *H. pylori* poate sau nu să joace un rol în această distribuţie a afecţiunilor tractului digestiv şi în particular în BRGE.

În momentul actual există teorii care demonstrează implicarea infecţiei cu *H. pylori* în apariţia BRGE (6) sau, din contra, susţin rolul protectiv al infecţiei cu *H. pylori* în BRGE (7). Aceste teorii sunt relativ noi (aparţin anilor 1997-1998) întrucât conceptul clasic al BRGE, actualizat în 1995 nu asocia *H. pylori* în această afecţiune.

În conceptul clasic al BRGE sunt implicaţi următorii factori (1) amintiţi schematic mai jos:

I. Insuficienţa sfincterului esofagian inferior (SEI)
- anatomică;
- scăderea tonusului bazal al SEI;
- creşterea frecvenţei relaxării spontane a SEI;
- disfuncţii neurohormonale.

II. Tulburări de motilitate, în special
- antroduodenală;
- prelungirea timpului de evacuare gastrică.

III. Gradientul presional gastroesofagian ridicat.

IV. Factori exogeni: grăsimile, alcoolul, tutunul, consumul de antiinflamatorii nesteroidiene.

Dacă în 1995 posibilitatea asocierii infecţiei cu *H. pylori* cu BRGE nu era nici măcar amintită, în 1998, la New Orleans, în „Digestive Disease Week", această nouă posibilă coexistenţă a ocupat un loc important în tematica congresului (8, 9).

INFECŢIA CU *H. PYLORI* , FACTOR FAVORIZANT ÎN BRGE ?

Sunt patru categorii de argumente care ne sugerează, teoretic, un răspuns afirmativ.

I. Infecţia cu *H. pylori* produce leziuni de tip inflamator inclusiv la nivelul cardiei, determinând alterarea funcţională a SEI (7). Aceste modificări se produc, în principal, prin toxinele pe care le eliberează *H. pylori*, citokine (în special TNF alfa, IL1) şi alţi mediatori de tip inflamator care scad presiunea SEI, determinând totodată creşterea sensibilităţii locale la acid.

II. Infecţia cu *H. pylori* poate induce creşterea secreţiei acide bazale şi stimulate prin mecanisme destul de controversate (gastrita atrofică şi eliberare de mediatori inflamatori sau creşterea secreţiei de gastrină prin stimularea eliberării de peptidă eliberatoare de gastrină) (10).

III. Infecţia cu *H. pylori* poate perturba mecanismele de golire gastrică prin tulburări de motilitate (10).

IV. Infecţia cu *H. pylori*, prin substanţele de tip inflamator pe care le eliberează şi în special de tip citokină, creşte sensibilitatea mucoasei esofagiene (10).

Aceste patru categorii de argumente, parte din ele cu suport numai teoretic, experimental sau extrapolate din legătura de cauzalitate infecţie cu *H. pylori* – ulcer duodenal, necesită, în continuare, studii aprofundate pentru a găsi nu numai argumente speculative în ceea ce priveşte implicarea infecţiei cu *H. pylori* în patogenia BRGE.

INFECŢIA CU *H. PYLORI*: FACTOR PROTECTIV ÎN BRGE ?

Posibilul mecanism protectiv al infecţiei cu *H. pylori* în BRGE are, în momentul actual, trei explicaţii în literatura de specialitate (11).

I. Scăderea secreţiei acide ; *H. pylori* şi în special tulpinile CagA + (citotoxina asociată genei A) scad aciditatea bazală şi stimulată, cu apariţia fenomenelor de tip gastrită, în special la nivelul cardiei, corpului şi antrului gastric (12). Favorizarea de către *H. pylori* a leziunilor inflamatorii proximale contribuie, în mod paradoxal, la buna funcţionare a barierei de la nivelul joncţiunii esogastrice (11).

II. Infecţia cu *H. pylori* CagA + accelează formarea leziunilor de gastrită atrofică cu distrucţia glandelor, determinând în acest fel scăderea aciditătii, hipoclorhidrie, ambele potenţate de terapia cu inhibitori de pompă de protoni. Practic, în cazurile de infecţie cu *H. pylori* CagA +, tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni este mult mai eficient (13).

III. Producerea de amoniac cu rol de tampon. Tulpinile *H. pylori* CagA + colonizează mai dens mucoasa gastrică comparativ cu cele CagA- şi, în consecinţă, în cazurile CagA +, cantitatea de amoniac şi deci potenţialul de neutralizare este mai mare comparativ cu cele CagA- (11).

În concluzie aciditatea materialului refluat este modelat de prezenţa sau absenţa *H. pylori* CagA +.

Aceste trei teorii, cea clasică, actualizată în 1995 şi care nu ia în consideraţie rolul posibil al infecţiei cu *H. pylori* în BRGE, alături de celelalte două potrivit cărora *H. pylori* joacă fie rol cauzal, fie protectiv în BRGE, au fost dezbătute pe parcursul ultimilor doi ani. Din ele rezultă aspecte practice legate de tratamentul BRGE.

A. Infecţia cu *H. pylori* şi eficienţa inhibitorilor de pompă de protoni. Studii de specialitate au probat faptul că infecţia cu *H. pylori* prin hiperamoniemia produsă în particular de tulpinile CagA + potenţează pe cel al inhibitorilor pompei de protoni.

B. Tratamentul de lungă durată al BRGE cu inhibitori ai pompei de protoni necesită sau nu eradicarea prealabilă a infecţiei cu *H. pylori* (14). Răspunsul în această situaţie nu poate fi altul decât cel stabilit în Consensul de la Maastricht (14, 15), întrucât inducţia atrofiei mucoasei fundusului şi corpului gastric prin administrare de inhibitori

de pompă de protoni nu este unanim acceptată, iar studiile de specialitate sunt relativ controversate. În prezent, având în vedere evoluţia îndelungată a BRGE, toate studiile de specialitate admit eradicarea infecţiei cu *H. pylori* premegător instituirii unui tratament de lungă durată cu inhibitori de pompă de protoni în această afecţiune.

C. Eradicarea infecţiei cu *H. pylori* - factor de risc în evoluţia esofagitei de reflux ? (14) Conform teoriei asupra rolului protectiv al infecţiei cu *H. pylori* în BRGE, nu putem da în prezent un răspuns ferm pozitiv ; acest lucru ar necesita continuarea cercetărilor în acest domeniu.

În concluzie, implicarea *H. pylori* în BRGE poate fi considerată o noutate care trebuie verificată, constituind în prezent o altă direcţie de cercetare care pare mai mult teoretică şi chiar speculativă şi care vine să completeze revoluţia gândirii clasice în gastroenterologie, începută în anii '80 odată cu descoperirea şi implicarea *H. pylori* în diferite afecţiuni digestive şi extradigestive.

BIBLIOGRAFIE

1. Kahrilas P.J., Gastroesophageal reflux disease, *JAMA*, 1996, 276, 983-988.
2. Petersen H, The Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease, *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, 30 (suppl.) 211, 5-6.
3. Mihara M. *et al.*, Low Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in patients with Reflux Esophagitis, *Gut*, 1996, 39 (suppl), A94.
4. De Koster *et al.*, Helicobacter Pylori, gastric histology and gastroesophageal reflux disease, *Gut*, 1995, 37 (suppl.) A144.
5. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. *et al.*, Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux : A population Lased study in Olmsteal Country, Minnesota, *Gastroenterology*, 1997, 112, 1448-56.
6. Malfertheimer P., Gerards C., *The role of Helicobacter Pylori in the gastroesophageal reflux disease*, John Libbey Eutext, Paris, 1998, 77-78.
7. Labenz J., Malfertheimer P., Helicobacter Pylori in gastroesophageal reflux disease : causal agent, independent or protectiv factor ?, *Gut*, 1997, 41, 277-280.
8. Malfertheimer P., Veldhuzen van Zantan *et al.*, Does cure of Helicobacter Pylori infection induce heartburn. *Gastroenterology*, 1988, 114, A212 (abstract).
9. Talley N.J., Janssens J. *et al.*, No increase of reflux symptoms or esophagitis in patients with non ulcer dispepsia 12 months after Helicobacter Pylori eradication. A randomized double blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 1998, 114-A 306 (abstract).
10. Lee J.M., Morain, C.A.O, Different management for Helicobacter Pylori, positive and negative patients with gastroesophageal reflux disease ?, *Gut*, 1998, 43 (suppl.1), S 14-S20.
11. Richter Joel E., Falk Gary W. *et al.*, Helicobacter Pylori and gastroesophageal reflux disease : The Berg May Not Be All Bad, *Am. J. of Gastroenterol.*, 1998, vol. 93, no. 10, 1800-1802.
12. McGowan C.C., Cover T.L., Helicobacter Pylori in gastric acid : Biological and therapeutic implications, *Gastroenterology*, 1996, 110, 926-38.
13. Knippers E.J., Lundell L. *et al.*, Atrophic gastritis and Helicobacter Pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication, *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1018-1022.
14. Malfertheimer P.,Gerards C., *The Role of Helicobacter Pylori in gastroesophageal reflux disease, Gastroenterology and hepatology*, The Next Millenium, John Libbey, Eurotext, Paris, 1998, 77-87.
15. Knipers E.J., Uyterlinde A.M. *et al.*, Increase of Helicobacter Pylori associated corpus gastritis during acid suppressive therapy : implication for long term safety, *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, 90, 1401-1406.

NOUTĂŢI

ACTUALITĂŢI ÎN MEDICAŢIA ASTMULUI BRONŞIC

Astmul bronşic este o afecţiune cronică, severă, deseori fatală, cu o incidenţă în creştere. În terapia actuală a acestei afecţiuni se utilizează β-adrenomimeticele (de inhalaţie) şi steroizii, medicamente care prezintă dezavantajul unui tratament simptomatic şi efecte adverse severe. Din acest motiv este necesară utilizarea unor medicamente antiinflamatoare care să trateze afecţiunea de bază şi în acelaşi timp să prezinte efecte adverse reduse, comparativ cu terapia actuală. Inhibitorii PDE4, prin creşterea concentraţiei AMPc, au drept rezultat suprimarea activităţii inflamatorii a celulelor sistemului imun, în particular inhibarea sintezei citokinei pro-inflamatorii TNFa, cu efecte benefice în tratamentul astmului. Deosebit de eficienţi ca inhibitori selectivi ai PDE4 s-au dovedit şi unii derivaţi ai adeninei, substituiţi în poziţia 9 cu radicalul benzil. Comparativ cu rolipramul, primul inhibitor selectiv al PDE4, compuşii cu această structură s-au dovedit mai activi. Totodată nu s-a observat o stimulare a secreţiei gastrice, ceea ce poate însemna o incidenţă redusă sau chiar absenţa efectelor adverse la nivel gastro-intestinal. (Boichot E., Wallace J.L., Germain N., Corbel M., Lugnier, Bourguinon J.J. Anti-inflammatory activities of a new series of selective phosphodiesterase 4 inhibitors derived from 9-benzyladenine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 292 (2), 647-653).

Lenuţa Profire

PROPUNEREA UNEI NOI SCHEME TERAPEUTICE ÎN BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Boala de reflux gastro-esofagian este o entitate patologică deosebit de frecventă. Arsenalul terapeutic disponibil în prezent este considerat de mare eficacitate. Lind *et al.* au efectuat un studiu recent pe 424 pacienţi cu boală de reflux, alocaţi randomizat în 3 loturi, administrându-se terapie la cerere (impusă de prezenţa simptomelor) astfel: Lot 1. placebo; Lot 2: 10 mg/zi omeprazol; lot 3: 20 mg/zi omeprazol, cu acces liber la anti-acide. Deşi aproximativ 50% din bolnavii lotului I au avut evoluţie favorabilă, aceştia au necesitat un consum crescut de anti-acide şi un procent important a trebuit să întrerupă studiul datorită persistenţei simptomelor. Evoluţia bună sub tratament discontinuu a bolnavilor cu boală de reflux şi fără esofagită sugerează că această schemă terapeutică eficientă reprezintă o opţiune eficientă din punct de vedere al costului. (Lind T., Havelund T., Lundell L. *et al.* On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without esophagitis: a placebo-controlled trial. *Alliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, 907-914)

Vasile Drug

CONTRIBUŢIA BIOLOGIEI MOLECULARE LA PROGRESUL FARMACOLOGIEI ŞI TERAPEUTICII

O.C. Mungiu, Dunărea Georgeta Ionescu, Irina-Maria Jaba
Catedra de Farmacologie şi Toxicologie
Facultatea de Medicină
U.M.F. „Gr.T. Popa" Iaşi

Nu mai este un secret pentru nimeni faptul că foarte multe medicamente au fost utilizate timp îndelungat pentru efectul lor terapeutic, fără însă a înţelege modul lor de acţiune. Deşi folosite de multă vreme, aspirina şi apoi penicilina şi-au dezvăluit mecanismul molecular, intim de acţiune abia în ultimul sfert de veac (2).

Prezentarea de faţă îşi propune ca, în mod succint, să argumenteze variatele direcţii în care biologia moleculară a contribuit şi contribuie atât la înţelegerea modului în care acţionează medicamentele cât şi la proiectarea de noi agenţi farmacologici activi sau de noi strategii farmacoterapeutice.

MECANISME DE ACŢIUNE

Mult timp s-a pus problema dacă un medicament are un singur mecanism de acţiune ce poate fi exprimat la nivel molecular. Acest concept al „glonţului magic" care poate pătrunde printre numeroase sisteme biochimice pentru a acţiona numai asupra unui loc anume, este considerat astăzi a fi reducţionist până la absurditate.

Este drept că, pentru o perioadă, farmacologii şi-au imaginat astfel lucrurile, deoarece era mai simplu să presupui că agentul farmacologic activ acţiona numai prin inhibarea unei enzime sau prin blocarea unui canal ionic, declanşând un lanţ de evenimente biochimice în celulă sau în afara ei. Din păcate, de cele mai multe ori, medicamentele acţionează şi la alte nivele (moleculare, celulare sau de organ) decât cel dorit (2).

Drept consecinţă apar reacţiile secundare (benefice, sau mai frecvent, adverse). Deoarece în mod practic la realizarea unui medicament nou nu se pot evita în totalitate reacţiile adverse, farmacologii şi chimiştii fac eforturi pentru a proiecta molecule active la care reacţiile adverse să fie reduse la minimum. Se încearcă modificări minime de structură în intenţia de a păstra partea generatoare de efecte terapeutice, în dauna acelor grupări sau radicali ce pot genera efecte secundare.

Indubitabil, agenţii farmacologici îşi exercită efectul biologic interacţionând cu molecule din organul sau organismul ţintă. De regulă acestea sunt protein-enzime care catalizează reacţii esenţiale pentru organism, sau proteine-receptor care transmit semnale prin intermediul unor sisteme de mesageri secunzi cum ar fi: sistemul proteinelor G, sistemul adenilatciclază-$-AMP_c$, sistemul fosfoinozitolic, sistemul Ca^{2+}-calmodulină, sistemul acizilor graşi ş.a. (3,4).

Agentul farmacologic se poate lega fie la locul activ al moleculei de enzimă sau receptor, fie la un loc secundar care, prin modificarea configuraţiei moleculare poate bloca accesul la locul pentru substratul sau agonistul respectiv, exercitând astfel o acţiune antagonistă (competitivă sau allosterică, după caz).

RECEPTORII - O JUNGLĂ TOT MAI DEASĂ

Ultimele trei decenii au îmbogăţit considerabil cunoştinţele despre varietatea, structura, sediul şi relaţiile receptorilor cu sistemele de propagare a mesajului spre diferitele zone ale celulei (7). Descoperirea receptorilor modulatori presinaptici (autoreceptori), a subreceptorilor, a posibilităţii ca mesajul să fie transmis prin dublă sau triplă mediaţie, au însemnat tot atâtea direcţii de progres care au permis proiectarea şi reralizarea unor agenţi farmacologici mai specifici (4).

Un proces esenţial în înţelegerea modului de acţiune al receptorilor este reprezentat de relaţia lor cu canalele ionice (receptori **ionotropi**) sau cu căile metabolice (receptori **metabotropi**). Ambele tipuri de receptori au devenit astfel „ţinte" pentru obţinerea de agonişti totali, parţiali sau antagonişti, unii cu valoare farmacologică (1,4).

O altă abordare generatoare de progres a fost utilizarea animalelor modificate genetic. Utilizând fie animale create prin aport genetic exogen (animale transgenice), fie altele create prin inactivare genică (animale knock-out) se crează premizele găsirii unor agenţi farmacologici cu specificitate înaltă, care conturează o terapie de viitor - terapia genică (8,10).

Răspunsul la un medicament depinde de numărul de receptori disponibili şi acest număr poate fi afectat de prezenţa continuă a substanţei active, caz în care numărul lor scade, proces denumit **reglare descendentă** (down regulation) - exemplu sunt receptorii la insulină. Procesul invers, în care se constată creşterea numărului de receptori în cazul unei stimulări reduse (cum este de exemplu creşterea numărului de receptori ai organelor denervate) este cunoscut drept **reglare ascendentă** (up regulation) (5,6).

Relativ recent a fost introdus şi conceptul de **receptori suplimentari** sau **de rezervă (spare receptors)**, concept care ajută la explicarea faptului că sensibilitatea unei celule sau a unui ţesut la o anumită concentraţie de agonist ar putea depinde nu numai de afinitatea receptorului de a fixa drogul, ci şi de concentraţia totală a receptorilor. De exemplu, dacă într-un ţesut sunt 90% receptori „de rezervă", atunci efectul agonist maxim va fi realizat numai prin ocuparea a 10% din numărul total de receptori. Astfel s-a putut explica de ce agoniştii cu afinitate slabă pentru receptori pot determina răspunsuri majore la concentraţii joase (5).

Descoperirea în ultimii ani a faptului că substanţe cum sunt betacarbolinele care, deşi se fixează pe receptorul benzodiazepinic (receptor care sub influenţa unui agonist produce anxioliză) determină efecte stimulante (provoacă anxietate), a dus la cristalizarea conceptului de **agonist invers.** Acest fenomen se explică prin posibilitatea existenţei receptorului benzodiazepinic în multiple stări, ce pot fi modificate prin acţiunea pe diverse locusuri allosterice (6).

Mulţi consideră că avalanşa de informaţii despre noi şi noi receptori, izoreceptori, subreceptori, etc. face tot mai dificilă încercarea de a sintetiza şi ierarhiza fenomenele farmacobiochimice după un algoritm logic. Considerăm că după atâtea acumulări de date se vor găsi minţi geniale care vor reuşi să generalizeze şi să descopere alte noi legi ce guvernează sistemele de informaţii la nivel subcelular, precum şi modul în care se armonizează între ele aceste sisteme.

RELAŢIA STRUCTURĂ-EFECT

Un alt aspect legat de posibilităţile diverse de acţiune la nivel molecular a agenţilor farmacologici activi este cel legat de relaţia structură-efect.

Pentru substanţele active care au acţiune specifică este clar demonstrat faptul că există o relaţie între structura şi aranjamentul spaţial al moleculei pe de o parte, şi acţiunea farmacodinamică pe de altă parte. S-a observat chiar faptul că schimbări minime în moleculă sunt capabile să influenţeze **activitatea intrinsecă**. Substituirea unor radicali din moleculă schimbă nu numai forma moleculei, dar şi flexibilitatea sa, densitatea electronilor şi distribuţia sarcinilor, toate acestea influenţând fixarea drogului pe receptor. Diferenţa de configuraţie sterică ar putea explica şi diferenţa de acţiune farmacologică în cazul unor substanţe levo sau dextrogire (activă este numai L-noradrenalina), sau al substanţelor cu o configuraţie cis-trans.

Dacă ţinem seama că majoritatea substanţelor medicamentoase sunt amestecuri din ambele tipuri - D,L -, numite **substanţe chiralice** şi că numai un tip este activ biologic, atunci înţelegem că o parte din doza administrată este inutilă sau chiar generatoare de reacţii adverse. Se justifică astfel efortul industriei farmaceutice de a separa şi condiţiona numai forma activă a agentului farmacologic (2).

Faptul că mici modificări în molecula unui drog se pot traduce prin efecte deosebite dpdv farmacologic, a creat posibilitatea de a se trece la **sinteza dirijată** de medicamente. De acest aspect se ocupă şi nou creata **„chimie computerizată"** (11).

FARMACOLOGIA ŞI GENETICA MOLECULARĂ

Un alt domeniu în care farmacologia se dezvoltă este „interfaţa" sa cu genetica moleculară.

Progresele impresionante realizate în studiul sistemelor biologice prin metoda PCR (Polimerase Chain Reaction) şi al vectorilor ADN de mare capacitate, au determinat pe unii autori (Mogil şi Grisel, citaţi de 10) să considere că ne aflăm în faţa unei adevărate „revoluţii moleculare". Aceasta ar cuprinde:

- Clonarea, secvenţierea şi cartografierea genelor ce mediază un fenomen biologic;
- Studierea exprimării acestor gene într-o manieră dependentă de specificitatea tisulară, de timp şi de condiţiile experimentale;
- Modificarea expresiei genice prin injectare de ARN_m antisens sau crearea de animale transgenice;
- Terapia genică, superioară metodelor farmacologice actuale, metode limitate datorită lipsei de specificitate a majorităţii liganzilor existenţi.

Dacă ne referim numai la fenomenul algezic - fenomen ce constituie o preocupare constantă de studiu a colectivului nostru, putem constata existenţa în literatura de specialitate a peste 250 de lucrări ce urmăresc, cu metode genetice, modificările moleculelor receptoare sau transmiţătoare implicate în fenomenul dureros. Pentru exemplificare vom prezenta doar domeniile în care se desfăşoară aceste studii (10):

1. *Neutrofine; receptori pentru neutrofine* - NGF, BDNF - brain-derived neutrophic factor, neutrofinele 3 (NT3) şi 4 (NT4).
2. *Mediatori periferici ai nocicepţiei:* interleukina G, prostaciclina, bradikinina, preprotokinina A (precursor al substanţei P) ş.a.
3. *Receptori opiozi - opioizi endogeni* (studii pe receptorii m, d, k, dar şi asupra orfanin FQ-nociceptinei şi a receptorului „orfan".
4. *Receptori neopioizi* implicaţi în modularea durerii (adrenergici, serotoninergici, NMDA).
5. *Molecule de transmitere intracelulară a semnalului* (proteinele G, oxidul nitric).

INHIBITORII ENZIMATICI

Utilizarea moleculelor endogene poate fi abordată la nivel molecular în vederea obţinerii unor efecte farmacologice utile (de exemplu, analgezie), sau pentru diminuarea unor efecte adverse (toleranţa sau dependenţa de exemplu). Este cazul utilizării unor inhibitori ai enzimelor ce degradează moleculele „utile" (9,10).

Vom exemplifica în cele ce urmează cu inhibitorii de enkefalinaze. Se ştie că morfina prezintă calităţi incontestabile: analgezie puternică şi anxioliză, dar are şi efecte adverse dintre care dependenţa şi deprimarea respiratorie sunt cele mai supărătoare (10).

O modalitate de a evita aceste reacţii adverse este de a creşte timpul de acţiune al endorfinelor endogene (enkefalinele). Acest fapt s-a realizat prin punerea la punct a unor molecule inhibitoare pentru cele două enzime ce degradează enkefalinazele, şi anume endopeptidaza neutră şi aminopeptidaza N (Noble citat de 10).

Se află în studiu derivaţi sintetici dintre care menţionăm RB101 şi RB102, substanţe care posedă o capacitate inhibitorie de peste 10.000 de ori mai mare asupra enzimelor menţionate, comparativ cu primul agent utilizat în acest sens (Kelatorphanul). Folosirea acestor agenţi ar avea avantajul unei analgezii moderate (cu o arie de acţiune situată între opiacee şi antalgicele neopioide), fără a avea acţiunile adverse ale opioidelor (dependenţa, toleranţa, deprimarea respiratorie). Dacă la aceşti agenţi se adaugă utilizarea unor inhibitori ai receptorului b pentru colecistokinină (CCKb), sau a unor antagonişti ai receptorului NMDA, se observă că se conturează asociaţii cu efect de potenţare a analgeziei şi împiedicarea apariţiei toleranţei la opiacee.

REMARCI FINALE

Sfârşitul acestui secol a dus la transformări substanţiale în farmacologie, în diferite domenii:

1. Au fost descifrate mecanismele moleculare de acţiune ale multor medicamente care se utilizau de mai mult timp, dar al căror mecanism intim nu ne era cunoscut.
2. Aceste descoperiri au făcut posibilă proiectarea unor medicamente selective şi cu mai puţine reacţii adverse.
3. Au fost făcute studii genetice care au permis identificarea şi clasificarea enzimelor şi receptorilor, fapt ce a condus la realizarea de liganzi cu acţiune agonistă sau antagonistă.
4. S-au pus bazele realizării de medicamente prin inginerie genetică (în special hormoni sau enzime).
5. S-a deschis posibilitatea utilizării agenţilor antisens în afecţiuni majore (de ex. neoplasme), ceea ce consolidează conceptul de **terapie genică,** o terapie care, cu siguranţă, se va dezvolta semnificativ în mileniul următor.

BIBLIOGRAFIE

1. Antee L., Tuominen R.K., *Channel-linked receptors - from subunits to novel drug targets*, TIPS, 1999, 20, 10, 391-393.
2. Coulson J. Christopher, *Molecular Mechanism of Drug Action*, 2nd ed., Taylor and Francis, London, 1995.
3. Dessauer C.W., Tesmer J.J.G., Sprang S.R., Gilman A.G., *The interaction of adenilate cyclases with P-site inhibitors*, TIPS, 1999, 20, 5, 205-209.
4. Foord S.M., Marshall F.M., *RAMP'S: accesory proteins for seven transmembrane domain receptors*, TIPS, 1999, 20, 5, 184-187.
5. Goodman & Gilman's, *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 9th edition, Ed. International McGraw-Hill, New York, 1996.
6. Katzung B.G., *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th edition, Appleton & Lange, Stamford, 1998
7. Kenakin T., *Efficacy in drug-receptor theory : outdated concept or under-valuated tool ?*, TIPS, 1999, 20, 10, 400-404.
8. Kieffer B.L., *Opioids : first lesson from knokout mice* , TIPS, 1999, 20, 1, 19-25.
9. Mungiu, O.C. (editor), *Elemente de farmacologie fundamentală,* ed. UMF „Gr.T. Popa", Iaşi, 1995
10. Mungiu O.C., *Algeziologie generală,* Ed. Polirom, Iasi, 1999.
11. Mycek Mary J., Harvey R.A., Champe Pamela C., *Pharmacology*, 2nd edition, Lippincot-Raven Pub., Philadephia, 1997.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

ACTUALITĂŢI

IMPLICAŢII ALE STRESULUI OXIDATIV ÎN SENESCENŢĂ

I. Haulică, P. Boişteanu, R. Iliescu
Catedra de Fiziologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi

IMPLICATIONS OF THE OXIDATIVE STRESS IN SENESCENCE (Abstract): After a short review of the literature concerning the paradox of oxygen and the participation of the oxidative stress created by the prevalence of its reactive radical species over the antioxidant enzymes, the main experimental arguments favoring the hypothesis of the implication of free radicals in senescence will be exposed. The amplification of degrading processes of lipid peroxidation and altering of the protein thiol groups in the presence of reactive oxygen species will be outlined. Both the aging of mitochondria due to the alteration of the electron transport chain and the oxidative attack on the mitochondrial DNA and the activation of the apoptosis as programmed cell death phenomenon in the presence of free radicals of oxygen, nitrogen and carbon will be given a particular interest. Finally, the implication of radical species in the production of some cardiovascular degenerative diseases of elderly patients will be discussed, together with the protective role of antioxidant compounds and diet, as factors that confine the progressive degradation of the senescent human body. **Keywords**: OXIDATIVE STRESS, FREE RADICAL, NITRIC OXIDE, SUPEROXIDE ANION

Senescenţa, ca stadiu evolutiv de vârstă are la bază, după cum se ştie, perturbări biochimice celulare însoţite de alterări morfo-funcţionale tisulare de diferite grade, generatoare de fenomene involutive de uzură, deteriorare şi degradare progresivă, incompatibile în final cu viaţa.

Mecanismele complexe ale procesului biologic de îmbătrânire constituie obiectul unui mare număr de teorii şi ipoteze, începând cu cele care pun senescenţa pe seama alterărilor nervoase sau cardiovasculare şi sfârşind cu conceptele care atribuie erorilor genice şi speciilor radicalare inductoare de stress oxidativ rolul determinant în procesul involutiv de îmbătrânire. În cele ce urmează vor fi succint prezentate doar câteva din numeroasele implicaţii metabolice, structurale şi funcţionale ale stresului oxidativ în senescenţă, create de predominenţa radicalilor liberi ai oxigenului, azotului şi carbonului asupra enzimelor antioxidante la persoanele vârstnice.

Ca element structural şi funcţional indispensabil organismului animal şi vegetal, oxigenul participă în mod paradoxal, nu numai la creşterea randamentului proceselor energogene mitocondriale, ci şi la producerea de radicali liberi generatori de fenomene toxice şi alterări multiple tisulare. Radicalii liberi ai oxigenului sunt, precum se ştie, intermediari chimici cu un electron nepereche, formaţi pe cale nonenzimatică, ca rezultat al reducerii parţiale a O_2 molecular de către un singur electron.

În condiţii normale de repaus, doar 2% din O_2 ajuns la nivel celular scapă reacţiilor oxido-reductoare mitocondriale indispensabile metabolismului aerob energogen. Reducerea parţială univalentă a O_2 molecular realizează formarea anionului superoxid ($O_2^{\cdot}$) ca precursor al cascadei reacţiilor radicalare producătoare de noi specii reactive reprezentate de peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalii hidroxil ($HO^{\cdot}$) şi oxigenul singlet ($^1O_2^{\cdot}$) (13). Producerea lor în exces este

favorizată de iradiere, fumat, ateroscleroză, inflamaţie, cancerogeneză şi senescenţă.

Fiind mult mai reactive decât O_2 redus pe cale enzimatică bivalentă de către sistemul citocromi - citocromoxidază, speciile radicalare determină acroşarea unor componente moleculare ale lipidelor, proteinelor şi nucleoproteinelor celulare, producând injurii multiple tisulare cunoscute sub numele de stress oxidativ. Acestea constau în fenomene distructive de peroxidare lipidică membranară, inclusiv mitocondrială şi lizozomală, în blocarea grupărilor tiol ale proteinelor active celulare şi alterarea ADN nuclear. Cumularea alterărilor oxidative multiple provocate de radicalii liberi duce la senescenţă şi moarte (6).

Intensitatea reacţiilor formatoare de specii reactive ale O_2 depinde atât de participarea mijloacelor de apărare antiradicalară endogenă reprezentate de enzimele antioxidante de tipul superoxid dismutazei, glutationperoxidazei şi catalazei cât şi de capacitatea de reparare a alterărilor produse de excesul radicalilor liberi (2).

Între cele trei componente ale reacţiilor generatoare de stress oxidativ, există un adevărat feedback ale cărui bucle intersectează, cu rol determinant asupra evoluţiei spre refacere sau agravare a dezechilibrelor create de senescenţă. (Fig. 1).

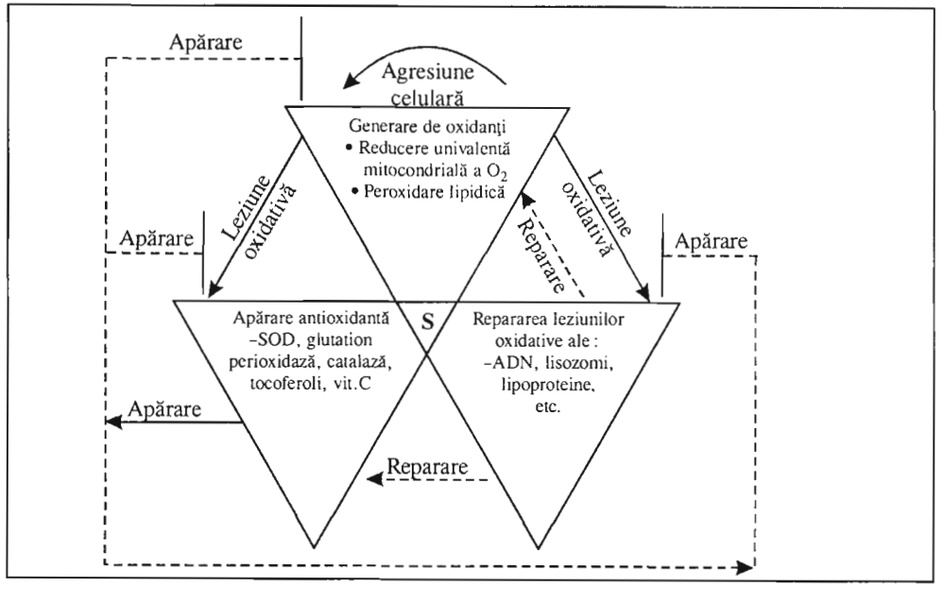

Fig. 1. Relaţiile existente între senescenţă (S) şi cele trei componente ale stresului oxidativ (după Beckman şi Ames, 1998).

În funcţie de concentraţia radicalilor liberi şi activitatea enzimelor antioxidante, speciile radicalare ale O_2 şi mai ales radicalii hidroxil ($HO^{\cdot}$) şi O_2 singlet, consideraţi veritabili „monştri moleculari", determină efecte benefice sau malefice, în multe cazuri toxice.

Din prima categorie fac parte acţiunile vasculare predominent constrictoare, antibacteriene şi antivirale activatoare ale reacţiilor fagocitare, iar din cea de a doua, proprietăţile distructive celulare şi moleculare, realizatoare ale unei variate patologii radicalare.

În ateroscleroza progresivă a vârstnicilor, de pildă, radicalii liberi ai oxigenului, degradând lipoproteinele membranei plasmatice prin peroxidare lipidică, favorizează pătrunderea colesterolului împreună cu LDL oxidate în peretele vascular, însoţită de eliberarea factorilor chemotactici de atragere a macrofagelor din sânge, în vederea transformării lor în celule spumoase moarte, acumulate sub formă de plăci ateromatoase. La nivel cerebrospinal, peroxidarea lipidică determină fenomene nervoase degenerative (boală Parkinson, Alzheimer, etc.) şi formare de lipofuscină ca pigment neuronal al îmbătrânirii.

Cancerogeneza este, de asemenea, pusă pe seama participării radicalilor liberi ai oxigenului, mai ales în cazul proceselor neoplazice de cauză fizică sau chimică.

În ultimii ani, s-a demonstrat că anionul superoxid intră în reacţie cu oxidul nitric formând un agent oxidant puternic, cu acţiune toxică şi distructivă de lungă durată, denumit peroxinitrit (3). Acesta realizează nitrarea proteinelor structurale determinând proteoliză intensă mai ales la nivelul focarului inflamator şi al plăcilor ateromatoase.

Identificat iniţial cu EDRF, NO a devenit în 1992 „molecula anului" iar recent s-a acordat premiul Nobel descoperitorilor acestuia (Furchgott, Ignarro şi Murad, 1998). În prezent sunt cunoscute atât căile de formare endogenă din arginina metabolizată pe calea şuntată a ciclului ureei cu ajutorul nitroxid sintetazelor constitutivă şi inductibilă, cât şi sursele exogene ale NO, rezultat din metabolizarea substanţelor medicamentoase vasodilatatoare din grupul nitriţilor şi nitroprusiatului.

În afara proprietăţilor miorelaxante vasculare, NO exercită numerose alte acţiuni fizio-farmacologice şi toxice prin intermediul sistemului guanilatciclază - GMP ciclic (12).

Ca şi radicalii liberi ai oxigenului, NO se comportă ca prieten sau duşman, realizând în doze mici neutralizarea speciilor radicalare toxice ale O_2 iar în doze mari contribuie la producerea şocului septic şi efectelor distructive ale peroxinitritului ($ONOO^-$), rezultat din cuplarea cu radicalii respectivi. Este vorba de intensificarea peroxidării lipidelor, inhibarea metabolismului energetic celular şi degradarea ADN nuclear (10).

Recent au apărut dovezi experimentale în favoarea implicării şi a oxidului de carbon endogen în reacţiile biochimice generatoare de stress oxidativ. Biosinteza acestuia este catalizată de hemoxigenaza prezentă nu numai la nivelul hematiilor, ci şi în alte structuri celulare şi, mai ales, la nivel endotelial şi neuronal cerebral (4). Asemănător oxidului nitric, CO activează guanilatciclaza citozolică şi formarea de GMP ciclic, prevăzut cu proprietăţi vasodilatatoare şi neuromodulatoare centrale şi periferice (16). Afinitatea CO pentru guanilatciclază se datorează prezenţei fierului heminic în structura acesteia. Fixându-se pe teritoriul receptor heminic al guanilatciclazei, atât NO cât şi CO, ca radicali liberi gazoşi, participă împreună cu speciile radicalare ale oxigenului la realizarea dezechilibrelor moleculare ale stresului oxidativ din senescenţă.

Ca factori de accelerare a procesului biologic de îmbătrânire, radicalii liberi contribuie la alterarea componentelor celulare esenţiale, diminuându-le progresiv funcţiile şi predispunând la apariţia bolilor degenerative specifice vârstei. Acumularea lor la vârstnici determină dereglări biochimice multiple care privesc atât perturbarea mesajelor genetice ce asigură biosinteza principalilor constituenţi celulari şi tisulari, cât şi activarea apoptozei (morţii celulare programate), urmată de declinul progresiv al reacţiilor neuro-endocrino-metabolice de întreţinere şi adaptare a funcţiilor somato-vegetative la variaţiile mediului înconjurător.

Implicarea radicalilor liberi în apoptoză este multiplă. Generarea mitocondrială crescută a acestora este urmată de pierderea potenţialului membranar al mitocondriilor şi de eliberarea citocromului C în citozol, considerat principalul factor de inducere a apoptozei (18). Astfel, la nivel mitocondrial se realizează un adevărat „suicid mitocondrial".

Pe de altă parte, alterarea proteinelor citoplasmatice, colagenului şi constituenţilor majori tisulari precum şi a ţesutului conjunctiv intercelular favorizează procesele de sclerozare şi fibrozare caracteristice fenomenelor de îmbătrânire (14).

Modificări importante determină speciile radicalare şi la nivelul diverselor teritorii vasculare, în afara leziunilor aterogene menţionate, fie prin mecanismul alterării endoteliului şi creşterii permeabilităţii ionice membranare, fie prin intermediul mesagerilor secunzi cu răsunetul corespunzător asupra tonusului vascular. Ca exemplu pot fi date efectele vasoconstrictoare ale radicalilor liberi ai O_2 şi vasodilatatoare ale NO realizate cu participarea GMP ciclic prevăzut cu proprietăţi inhibitorii asupra canalelor de calciu şi activatoare ale canalelor de potasiu. (11). Prin astfel de mecanisme, speciile radicalare participă atât la autoreglarea microcirculaţiei cât şi la variaţiile adaptative ale tonusului vascular bazal.

La nivelul cordului, radicalii liberi deţin de asemenea un rol principal în realizarea fenomenului binecunoscut de precondiţionare ischemică din timpul reperfuziei şi injuriilor produse de reperfuzie, frecvent întâlnite la vârstnicii cardiaci, ca urmare a insuficienţei reacţiilor de adaptare protectivă celulară şi deficitelor de irigaţie coronariană. În condiţii normale, succesiunea repetată a fazelor de ischemie - reperfuzie determină, ca şi în cazul precondiţionării hipoxice, creşterea activităţii enzimelor antioxidante şi a conţinutului în adenozină rezultată din degradarea ATP-ului în ţesuturile ischemiate. La rândul său, adenozina determină relaxarea musculaturii netede coronariene, inhibiţia agregării plachetare, efecte antiaritmice şi cardioprotectoare prin intermediul receptorilor adenozinici de tip A1 (5, 17).

Recent, Vegh si Parratt (15) au demonstrat că şi NO participă la realizarea citoprotecţiei miocardice, întrucât atât inhibitorii biosintezei de NO cât şi ai guanilatciclazei activate de acesta, suprimă fenomenul de precondiţionare ischemică. Pe această bază autorii citaţi recomandă precondiţionarea farmacologică cu substanţe donatoare de tipul nitroglicerinei, nitriţilor şi nitroprusiatului de sodiu. În timp ce NO şi adenozina par să asigure instalarea precondiţionării miocardice precoce, enzimele antioxidante şi modificarea adaptativă a expresiei genice prelungesc în timp efectele benefice ale acesteia. La vârstnici, atât deficitul de enzime antioxidante cât şi incapacitatea de reparare a alterărilor morfo-chimice oxidante contribuie la reducerea progresivă a performanţelor funcţionale ale motopompei cardiace.

Fenomene similare se produc la nivel cerebral. Creierul, constituit din peste 50% lipide, fiind mare consumator de O_2, prezintă o sensibilitate deosebită faţă de radicalii liberi producători de alterări neuronale de tipul peroxidării lipidice.

Din exemplele succint expuse rezultă că dezechilibrele existente între speciile radicalare şi factorii endogeni antioxidanţi contribuie pe multiple căi la procesul involutiv de îmbătrânire şi la procesele generatoare de boli specifice vârstei a treia.

Pentru a le temporiza sau evita, există două modalităţi de apărare antiradicalară. O primă categorie de mijloace protective este reprezentată de potenţarea enzimelor antioxidante endogene de tipul celor deja menţionate (SOD, glutation peroxidază, catalază). Acestea intervin la nivele diferite ale cascadei radicalare, neutralizând speciile respective. Din aceeaşi categorie a antioxidantelor endogene fac parte fosfolipazele, coenzima Q, hormonii estrogeni şi mai ales melatonina, hormon indolic pineal. În afara proprietăţilor antiradicalare, melatonina întârzie instalarea senescenţei, stimulează apetitul sexual, ameliorează somnul, exercită efecte antistres şi inhibă dezvoltarea tumorală prin mecanisme neprecizate încă.

Din cea de a doua categorie de substanţe antiradicalare fac parte antioxidantele exogene numite generic scavengeri . Acestea sunt reprezentate de vitaminele antioxidante E şi

C, flavonoidele, beta-carotenul, glutationul, seleniul, quercetina, antocianidina şi gincolidele din extractul de *Ginkgo biloba*, prezente în produsul Tanakan.

În cazul vitaminei E, proprietăţile antioxidante se realizează prin intermediul formei sale active, alfa-tocoferolul, care acţionează la nivelul membranelor celulare şi subcelulare, protejând acizii graşi polinesaturaţi împotriva peroxidării lipidice degradative.

Vitamina C se comportă ca un puternic agent reducător prevăzut cu proprietăţi antiradicalare sinergice cu ale vitaminei E. Beta-carotenul, făcând parte din categoria pigmenţilor carotenoizi de origine vegetală, reacţionează cu hidroperoxizii lipidici şi blochează peroxidarea lipidică. Substanţele flavonoide vegetale acţionând asupra flavoproteinelor lanţului transportor de electroni, activează flavinenzimele de la nivelul crestelor mitocondriale. Împreună cu dieta antiradicalară conţinătoare de astfel de vitamine şi substanţe antioxidante, scavengerii exogeni dau „ani vieţii şi viaţă anilor".

BIBLIOGRAFIE

1. Beckman J.S., Tsai J.H., Reactions and diffusion of nitric oxide and peroxinitrite, *The Biochemist*, 1994, 16, 5, 8-11.
2. Beckman K.B., Ames B.N., The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.*, 1998, 72, 547-572.
3. Brunelli L., Crow J.P., Beckman J.S., The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 316, 327-334.
4. Candill J.K., Role of endothelial carbon monoxide in attenuated vasoreactivity following chronic hypoxia, *Am J. Physiol.*, 1998, 44, 4, R1025-1029.
5. Gerlach E. *et al.*, Some recent biochemical and physiologic aspects of the vascular endothelium, *Z Kardiol.*, 1985, 74 Suppl 7, 83-6.
6. Hartman D., Aging : a theory based on free radicals and radiation chemistry *J. Gerontol*, 1956, 2, 296-300.
7. Haulică I., Apostol I., Antioxidantele în stresul oxidativ de effort, *Rev. Med. Chir.*, 1993, 97, 3, 399-402.
8. Haulică I., Boişteanu D., Paradoxul oxigenului, *Rev. Med. Chir.*, 1996, 100, 1-2, 33-40.
9. Johnson L.E., Antioxidants - un nouveau rôle pour les vitamines, *JAMA*, 1994, 19, 303, 37-45.
10. Koppenol W.H., Moreno J.J., Pryor W.A., Ischiropoulos H., Beckman J.S., Peroxynitrite : a cloaked oxidant from superoxide and nitric oxide, *Chem. Res. Toxicol.*, 1992, 5, 834 - 842.
11. Koprowski A., Maeda H., *The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology*, 1995, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
12. Miron J., Rodriguez-Martinez M.A., Role of vascular nitric oxide in in physiological and pathophysiological conditions, *Pharmacol. Therap.*, 1997, 75, 2, 111-134.
13. Nordman R., Radicaux libres, stress oxidatif et vitamines antioxidantes- *C. R. Soc. Biol.*, 1993, 187, 277-285 .
14. Reed J.C., Cytochrome C : can't live with it - *Cell*, 1997, 91, 550-562.
15. Vegh A., Parratt J. R., Nitric oxide and its role in cardioprotection - *2nd Europ. Congress of Pharmacol.*, Budapest, 1999, 43 S.
16. Wang R., Resurgence of carbon monoxide : an endogenous gazeous vasorelaxing factor , *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1998, 76, 7-15.
17. Zahler S, Becker BF, Raschke P, Gerlach, Stimulation of endothelial adenosine A1 receptors enhances adhesion of neutrophils in the intact guinea pig coronary system. - *Cardiovasc Res* 1994 Sep, 28(9), 1366-1372 .
18. Zamzani N., Hirsch T., Dallaposta B., Kroemer G, Mitochondrial implication in accidental and programmed cell death : apoptosis and necrosis, *J. Bioenerg. Biomembr.*, 1997, 29, 185-193.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

A DOUA CONFERINŢĂ NAŢIONALĂ DE STROKE (ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ACUT)

În perioada 27-29 octombrie 1999 a avut loc la Piatra Neamţ, *A doua Conferinţă Naţională de Stroke*, organizată de ANRS şi IBCV(preşedinte şi director Acad. Prof. Dr. Constantin Popa), de disciplina de neurologie UMF Iaşi şi secţia de neurologie Piatra Neamţ condusă de dr. Tatiana Luchian.

Ca urmare a obiectivelor stabilite la Prima Conferinţă din 4-6 noiembrie 1998 Bucureşti, anul acesta au fost abordate noi domenii: neuroimunologia şi neurocardiologia în stroke, ictusul la copii şi la gravide. In acelaşi timp s-au propus şi delimitat strategiile de prevenţie a ictusului în condiţiile ţării noastre. Acad. Prof. Dr. Constantin Popa a elaborat în scop practic un ghid orientativ care urmează să fie difuzat neurologilor şi supus dezbaterilor.

Lucrarile conferinţei s-au desfăşurat pe unsprezece secţiuni, fiecare abordând un anumit aspect al accidentului vascular cerebral acut.

In sesiunea I - *Management şi epidemiologie* - principalele probleme au fost expuse în concordanţă cu datele de la recentul Congres Nord-American de neurologie din Seattle - Washington, 9-13 Oct. 1999 şi din experienţa IBCV Bucureşti.

Sesiunea a II-a *Factori de risc-patogenie* - a dezbătut multitudinea factorilor de risc ai AVC precum şi mecanismele de producere a accidentului vascular cerebral în diverse situaţii.

Sesiunea a III-a *Neuroimunologie şi neurocardiologie* a prezentat mecanismele imunologice implicate în stroke şi posibilitatea unui diagnostic imunologic, interferenţele neurocardiologiei, bola cardiacă neurogenă.

Sesiunea a IV-a *Imagistică şi investigaţii paraclinice* s-a ocupat de explorările CT, RMN, EEG, angiografice, rolul potenţialilor evocate şi polisonografie în evaluarea diferitelor stadii ale AVC. Colectivul de neurologi de la Universitatea de stat de Medicină şi Farmacie Chişinău a prezentat investigaţii clinico-electrofiziologice multimodale în mielopatia vasculară.

În sesiunile V şi VI s-au dezbătut variatele aspecte clinice din stroke.

Sesiunea a VII-a a fost în exclusivitate dedicată neurosonologiei ca metoda de investigaţie în stroke.

Hemoragia cerebrală şi hemoragia subarahnoidiană au constituit tema sesiunii a VIII-a, iar neuroprotecţia şi recuperarea în stroke subiectul sesiunii a IX-a.

Atenţia a fost reţinută de ultimele două secţiuni X şi XI care au ridicat problemele legate de Stroke la copil şi la gravidă; aici au participat şi specialiştii neurochirurgi. Problemele terapiei au precizat principiile actuale în faza acută, subacută şi cronică din stroke.

În încheierea Conferinţei Naţionale de Stroke s-a subliniat oportunitatea cercetărilor multidisciplinare în ceea ce priveşte aplicarea - în condiţiile din România- a acumulărilor ştiinţifice din domeniul stroke-ului.

Prof. Dr. Felicia Ştefanache

PREDISPOZIŢIA GENETICĂ ÎN CANCER

Ortansa Stoica, I. Sandovici, M. Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Umană

GENETIC SUSCEPTIBILITY TO CANCER (Abstract): Hereditary predisposition is a common trait of many cancers. 15 to 20 percent of all cancers occur in individuals who have inherited a single gene alteration being members of families where multiple persons carry a high risk of developing cancer. Other than these so-called high penetrance genes which confer elevated risks of cancer development, there are many other genes that generate less dramatic but clinically important risks of cancer, often only if associated to specific exposures.
Key words: HEREDITARY CANCER, FAMILIAL CANCER, ONCOGENES, TUMOR SUPPRESSOR GENES, ONCOLOGICAL GENETICS.

INTRODUCERE

Deşi primele cazuri familiale de cancer au fost descrise în timpul lui Galen (131--203 e.n.), rolul factorilor genetici a fost luat în discuţie abia în secolele XVIII-XIX, în parte şi datorită notorietăţii unor familii cu forme ereditare de cancer. Un exemplu este familia lui Napoleon Bonaparte în care tatăl, un frate, două surori şi el însuşi au murit printr-o formă agresivă de cancer gastric. Existenţa unei *predispoziţii genetice în cancer* a fost afirmată pentru prima dată abia în 1948 de către Penrose, McKenzie şi Kean care au demonstrat tendinţa cancerului de sân de a apare mai frecvent în unele familii. În ultimele decenii a fost acceptată nu numai existenţa unor familii cu forme autosomal dominante de cancer, ci şi a „agregării familiale" a unor cancere comune, cu un risc mai mare la rudele de gradul I ale oricărui individ afectat (5, 8).

În funcţie de ponderea factorilor ereditari, există trei tipuri de cancere cu predispoziţie genetică: cancere ereditare, cancere familiale şi cancere fără agregare familială, dar cu predispoziţie genetică evidentă.

CANCERELE EREDITARE

Reprezintă între 2 şi 5% din toate cancerele. Se cunosc peste 25 asemenea sindroame (3). Primul descris a fost *polipoza adenomatoasă familială* caracterizat prin apariţia leziunilor premaligne (polipi multipli ai colonului), transmitere autosomal dominantă şi vârsta precoce a transformării maligne.

Cancerele ereditare pot fi produse prin mutaţii ale fiecăreia din cele trei clase majore de gene implicate în cancerogeneză: gene supresoare de tumori, oncogene şi gene implicate în repararea leziunilor ADN.

Cele mai multe sindroame asociate cu cancere ereditare sunt produse prin mutaţii ale unor *gene supresoare de tumori* (tab. I).

Genele supresoare de tumori au fost identificate prin studii in vitro care au arătat că fuziunea unor celule tumorale cu celule normale suprimă caracterul malign al acestora (Harris, 1969). Multe gene supresoare de tumori sunt implicate în reglarea creşterii şi dezvoltării normale. Altele pot participa la interacţiunile dintre celule sau dintre membrană şi citoschelet (fig.1).

TABELUL I

Exemple de cancere ereditare produse prin mutaţii ale unor gene supresoare de tumori (1, 6, 8)

Sindromul	Localizare cromosomică	Gena	Funcţia presupusă a proteinei
Retinoblastomul familial	13q14.3	RB_1	controlul ciclului celular şi reglator al transcripţiei; interacţiune cu E_2F
Sindromul Li-Fraumeni	17p13.1	p53	factor de transcripţie; intervine în repararea leziunilor ADN şi apoptoză
Cancerul de sân ereditar	17q21 13q12	$BRCA_1$ $BRCA_2$	repararea rupturilor ADN bicatenare împreună cu proteina Rad_{51}
Neurofibromatoza tip 1	17q11.2	NF_1	GAP pentru proteina p21; se leagă la microtubuli
Neurofibromatoza tip 2	22q12.2	NF_2	legarea proteinelor citoplasmatice la citoschelet?
Polipoza adenomatoasă familială	5q21	APC	reglarea nivelului β-cateninei citoplasmatice; participă la calea de semnalizare APC- β-catenină-Tcf_4-Myc
Sindromul Beckwith-Wiedemann	11p15	IGF_2	factor de creştere
Sindromul von Hippel-Lindau	3p25	VHL	reglarea activităţii transcripţionale a ARN-polimerazei II prin legarea la complexul format de elonginele A şi B
Scleroza tuberoasă	8q34 18p13	TSC_1 TSC_2	hamartina? tuberina - activarea complexului p21rap -GTP
Sindromul Peutz-Jeghers	19p13.3	STK_{11}	serintreonin kinază
Sindromul Gorlin	9q22.3	PTCH	receptor transmembranar
Melanomul familial	9p21	p16	inhibitor al kinazelor dependente de ciclinele CDK_4 şi CDK_6
MEN1	11q13	MEN_1	necunoscută
Tumora Wilms	11p13	WT_1	represor al transcripţiei

Există gene ce codifică receptori membranari, proteine cu localizare intracitoplasmatică sau proteine nucleare. Dintre genele care codifică receptori membranari poate fi amintită *gena PTCH* implicată în producerea *sindromului Gorlin* (sindromul cancerelor bazocelulare cu celule nevoide). Dintre genele care codifică proteine localizate în citoplasmă, cele mai cunoscute sunt: *gena APC* care codifică o proteină ce reglează nivelul intracitoplasmatic al β-cateninei şi care intervine pe calea de semnalizare β-catenina-Tcf4-Myc; *gena* NF_1, implicată în producerea *neurofibromatozei tip I*, care codifică o proteină ce intervine în calea de semnalizare Ras; *gena* MEN_1, implicată în producerea *neoplaziilor endocrine multiple tip I*, *gena* NF_2, implicată în producerea *neurofibromatozei tip II* şi *gena PTEN*, implicată în producerea *bolii Cowden*. Cele

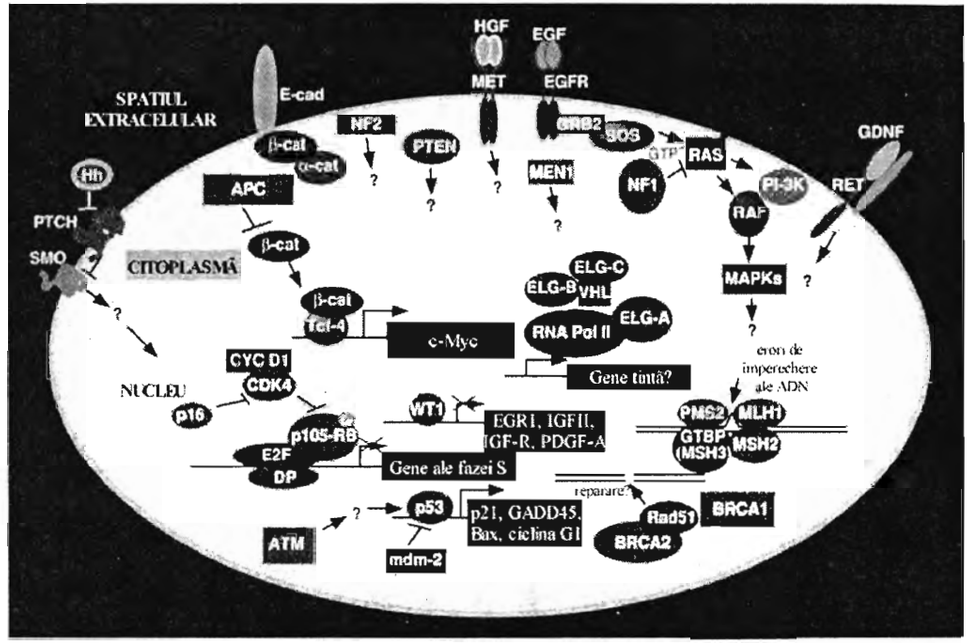

Fig. 1. Localizarea intracelulară a proteinelor codificate de gene ale căror mutaţii sunt implicate în producerea cancerului (după Fearon, 1997, modificat)

mai multe gene codifică proteine cu localizare nucleară. Unele intervin în reglarea ciclului celular: genele *p16* şi CDK_4 ale căror mutaţii produc forme ereditare de *melanom malign*, *gena Rb* a cărei mutaţii determină *retinoblastomul familial*, sau *gena p53*, a cărei mutaţii determină *sindromul Li-Fraumeni*. Există apoi gene care codifică factori de transcriere (*gena* WT_1 implicată în producerea *tumorilor Wilms familiale*), gene care intervin în repararea erorilor de împerechere ale nucleotidelor (*genele* MSH_2, MLH_1, PMS_2 etc., ale căror mutaţii determină *cancerul colorectal nonpolipozic ereditar*) sau gene implicate în repararea rupturilor ADN bicatenare ($BRCA_1$ şi $BRCA_2$, ale căror mutaţii sunt responsabile de producerea unor forme ereditare de *cancer de sân sau de ovar*) etc.

Multe aspecte privind cancerele ereditare au fost înţelese pe baza modelului celor „două lovituri" („two hits" - Knudson, 1971). Autorul a observat că *retinoblastoamele* unilaterale apar sporadic şi la o vârstă semnificativ mai mare faţă de cele bilaterale, ce apar numai la copiii mici şi adesea familial. Knudson a postulat că în formele familiale este moştenită mutaţia germinală a uneia din cele două alele ale unui singur locus şi că, pentru iniţierea tumorii, este necesară mutaţia celei de-a doua alele la nivelul unei celule retiniene heterozigote. În tumorile unilaterale ambele alele sunt inactivate prin mutaţii dobândite, ceea ce explică diferenţele în vârsta de debut dintre cele două forme.

Aceste gene sunt recesive la nivel celular dar determină o predispoziţie de tip autosomal dominant pentru dezvoltarea cancerelor. Apariţia cancerului este rezultatul inactivării somatice a celei de-a doua alele, ceea ce duce la pierderea heterozigozităţii

(loss of heterozigosity - LOH) celulei respective şi dobândirea unui fenotip malign (Cavenee, 1983). Pierderea heterozigozităţii se poate realiza prin mai multe mecanisme (fig. 2): nedisjuncţie cromosomică, nedisjuncţia asociată cu duplicaţia cromosomului cu alela mutantă, recombinare somatică, deleţii sau mutaţii punctiforme ori inactivarea alelei normale prin metilarea secvenţelor promotor.

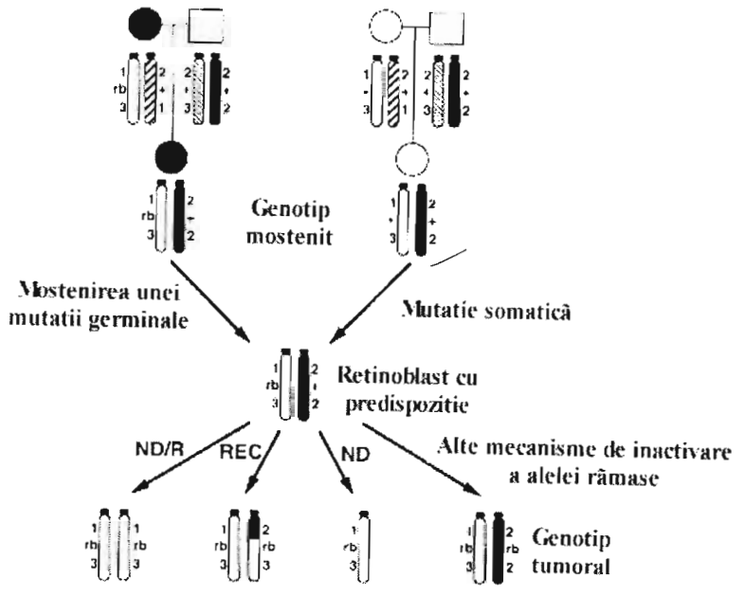

Fig. 2. Mecanisme genetice de pierdere a heterozigozităţii - LOH în retinoblastomul familial (după Cavenee, 1983)

Mutaţiile germinale ale *protooncogenelor* sunt de regulă incompatibile cu dezvoltarea fetală sau determină malformaţii congenitale severe. Până în prezent au fost descrise doar trei exemple de cancere ereditare produse prin moştenirea unor mutaţii germinale ale unor protooncogene: *neoplaziile endocrine multiple tip 2 (gena RET), cancerul renal papilar ereditar (gena MET)* şi o formă de *melanom familial (gena CDK_4)* (tab. II).

TABELUL II

Cancere ereditare produse prin mutaţia unor protooncogene (3,18)

Sindromul	Localizarea cromosomică	Gena	Funcţia presupusă a genei
Cancerul renal papilar ereditar	7q31	MET	receptor transmembranar pentru factorul de creştere hepatocitar (HGF)
Melanomul familial	12q13	CDK_4	kinază ciclin-dependentă
MEN2	10q11.2	RET	receptor transmembranar tirozinkinazic pentru GDNF

A treia clasă de gene implicată în producerea unor cancere ereditare sunt cele care intervin în diverse sisteme de reparare a leziunilor ADN. Astfel, mutaţiile genelor implicate în repararea erorilor de împerechere ale bazelor ADN produc *cancerul colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC)*, transmis autosomal dominant. Recent, *proteinele $BRCA_1$* şi *$BRCA_2$* sunt considerate a interveni, în asociere cu *proteina Rad_{51}*, în repararea rupturilor bicatenare ale ADN (18,19). Ambele sindroame se transmit dominant autosomal.

Pe lângă acestea există şi afecţiuni transmise recesiv care predispun la anumite cancere ca urmare a unor defecte în repararea leziunilor ADN sau a alterării mecanismelor generale ale imunităţii (tab. III).

TABELUL III

Cancere ereditare cu mutaţii ale genelor ce intervin în repararea ADN (1, 3, 9, 11)

Sindrom	Localizarea cromosomică	Gena	Funcţia presupusă a produsului genic
HNPCC	2p16 3p21 2q32 7p22 2p16	MSH_2 MLH_1 PMS_1 PMS_2 MSH_6	repararea erorilor de împerechere ale ADN
Ataxia telangiectazia	11q12	ATM	repararea ADN; inductor al p53?
Xeroderma pigmentosum	9q34	XPA	proteină cu „degete de zinc" ce se leagă la diferite tipuri de leziuni ADN şi interacţionează tranzitoriu cu ERCC1, RPA şi complexul TFIIH
	2q21	XPB	ADN-helicază 3'→5', subunitate a TFIIH, esenţială pentru iniţierea transcripţiei
	3p25.1	XPC	implicată în repararea globală a genomului
	19q13	XPD	ADN-helicază 5'→3', subunitate a TFIIH, esenţială pentru iniţierea transcripţiei
	11	XPE	se leagă la leziunile ADN induse de radiaţiile UV
	16p13.3	XPF	endonuclează cu aspect în Y, realizează incizii 5'
	13q32-q33	XPG	endonuclează cu aspect în Y, realizează incizii 3'
Sindromul Bloom	15q26.1	BLM	ADN-helicază
Anemia Fanconi	16q24.3 9q22.3 3p22-p26	FA-A FA-C FA-D	rol în apoptoza celulelor sistemului hematopoietic

Bolnavii cu *ataxie-telangiectazie* dezvoltă leucemii şi limfoame ca urmare a mutaţiilor *genei ATM* (11q22). Aceasta codifică o proteinkinază ce intervine în repararea ADN. În prezent se infirmă riscul crescut al heterozigoţilor pentru cancerul de sân evidenţiat de unele studii anterioare (4).

Xeroderma pigmentosum este caracterizată printr-un risc crescut faţă de cancerele de sân şi piele şi prin defecte ale reparării leziunilor ADN, în special a celor induse de radiaţiile ultraviolete.

Anemia Fanconi este o afecţiune autosomal recesivă caracterizată prin anomalii congenitale diverse, tulburări de pigmentare ale pielii, insuficienţă medulară şi predispoziţie la dezvoltarea leucemiilor.

Recunoaşterea unei forme ereditare de cancer

Anamneza familială este foarte importantă în recunoaşterea unui cancer ereditar. Acesta trebuie suspicionat când apar cancere la mai mulţi membri ai unei familii, în special la tineri sau când există localizări multiple la acelaşi individ. Alt criteriu este existenţa unor markeri fenotipici particulari (tab. IV).

TABELUL IV

Markeri fenotipici în unele cancere ereditare (5, 8, 9, 10)

Sindromul	Markeri fenotipici
Neurofibromatozele	• 6 sau mai multe pete café au lait peste 1,5 cm după pubertate ; • neurofibroame subcutanate ; • nodului Lysch (hamartoame benigne ale irisului)
Peutz-Jeghers	• pigmentări melanice mucocutanate punctiforme
MEN2B	• buze voluminoase şi cu aspect nodular ; • habitus marfanoid
Scleroza tuberoasă	• angiofibroame faciale
Ataxia-telangiectazia	• telangiectazii ; • ataxie cerebeloasă progresivă

Există însă şi factori ce complică recunoaşterea cancerelor ereditare. Unul dintre aceştia este prezenţa *fenocopiilor* (3). Familiile cu mulţi bolnavi având o formă rară de cancer, precum retinoblastomul, au mult mai probabil un cancer ereditar decât familiile în care există forme de cancere frecvente.

Este esenţială stabilirea unor *criterii clinice clare* pentru recunoaşterea formelor ereditare de cancer, mai ales atunci când mutaţia unei gene predispune la tipuri diferite de neoplazii. Un exemplu este *cancerul colorectal nonpolipozic ereditar* (HNPCC), ce ocupă o pondere crescută în totalul cancerelor colorectale (3%) şi care este dificil de diferenţiat de formele sporadice. Au existat multe încercări de stabilire a unor criterii pentru recunoaşterea sindromului. Cele de la Amsterdam (1991) au fost considerate restrictive şi au fost extinse în cadrul unui workshop al National Cancer Institute de la Bethesda în 1997 (tab. V) (16).

Un alt factor important care complică recunoaşterea cancerelor ereditare este *penetranţa incompletă*. Ea este explicată în prezent prin intervenţia unor gene „modificatoare". De exemplu, două gene pot modifica penetranţa la purtătorii mutaţiilor *genei BRCA*$_1$. Una este *gena H-RAS*$_1$ ce modifică riscul de apariţie a cancerului ovarian la femeile cu mutaţii BRCA$_1$. Cele cu varianta alelică „comună" a genei H-RAS$_1$ (caracterizată printr-o repetiţie VNTR frecventă în populaţia generală) au un risc de 38% pentru cancerul ovarian, iar cele cu variante alelice rare au un risc de 60% (13). A doua este *gena pentru receptorul androgenic de pe cromosomul X*. Numărul repetiţiilor trinucleotidice CAG de la nivelul acesteia modifică penetranţa la purtătorii mutaţiilor BRCA$_1$. Astfel, femeile cu peste 29 repetiţii CAG au un risc crescut pentru dezvoltarea cancerului de sân, în timp ce bărbaţii având sub 20 de repetiţii CAG, au un risc mare pentru cancerul de prostată (15).

În cazul *genei APC*, *ADN-metiltransferaza* şi *ciclooxigenaza-2* au efect asupra fenotipului la modelele experimentale pentru FAP (3,12,14,17).

În sfârşit, un alt factor care complică recunoaşterea cancerelor ereditare este

TABELUL V

Criterii pentru diagnosticul clinic al cancerului colorectal nonpolipozic ereditar

Criteriile Amsterdam (1991)
- trei cazuri de cancer colorectal familial din care două afectează indivizi rude de gradul unu ale celui de-al treilea ;
- cancere colorectale apărute de-a lungul a două generaţii ;
- un cancer colorectal diagnosticat înainte de 50 de ani.

Criteriile Bethesda (1997)
- indivizi cu criteriile Amsterdam ;
- indivizi cu două cancere înrudite cu HNPCC : cancere colorectale sincrone/metacrone ; endometriale, ovariene, gastrice, hepatobiliare, ale intestinului subţire sau cancere cu celule tranziţionale ale tractului urinar ;
- indivizi având cancer colorectal şi o rudă de gradul I cu unul sau mai multe din următoarele criterii :
  - cancer colorectal diagnosticat înainte de 45 de ani ;
  - cancer înrudit cu HNPCC diagnosticat înainte de 45 de ani ;
  - adenom diagnosticat înainte de 40 de ani ;
- indivizi sub 45 de ani având cancer colorectal sau endometrial ;
- indivizi având cancer proximal de tip nediferenţiat ;
- indivizi sub 45 de ani având cancer cu celule „în inel cu pecete" ;
- indivizi sub 40 de ani având adenoame.

heterogenitatea alelică şi *heterogenitatea de locus*. Heterogenitatea alelică este evidentă în cazul multor gene. Astfel, mutaţiile proto-oncogenei RET care codifică receptorul GNDF, pot produce patru boli diferite : neoplazia endocrină multiplă tip 2A (MEN$_2$A), neoplazia endocrină multiplă tip 2B (MEN$_2$B), cancerul tiroidian medular familial (FMTC) şi boala Hirschprung (fig. 3). În MEN$_2$A mutaţiile interesează şase cisteine (codonii 609, 611, 618, 620, 630 şi 634) din domeniul extracelular al proteinei, mutaţia la nivelul codonului 634 fiind cea mai frecventă (80%). În MEN$_2$B mutaţia met918thr apare la 95% din pacienţi. În FMTC pot fi implicate mutaţiile din MEN$_2$A, dar şi mutaţii ale codonilor 768 şi 804. În boala Hirschprung (absenţa neuronilor parasimpatici din ganglionii intrinseci ai colonului), mutaţiile sunt uneori aceleaşi cu cele întâlnite în MEN$_2$A sau FMTC (7).

Pentru relaţia inversă : gene diferite – acelaşi sindrom, exemplul tipic este cel al cancerului colorectal nonpolipozic ereditar în care sunt implicate mutaţiile a cinci gene, dintre care cele mai frecvente sunt cele ale genelor MSH$_2$, MLH$_1$ şi PMS$_2$.

CANCERELE FAMILIALE

Rareori cancerele prezintă un model mendelian tipic de transmitere. Există mult mai multe cazuri în care se observă agregarea familială a unor tipuri particulare de cancer, pentru care, în familii diferite, nu se poate demonstra o asemenea transmitere. Aceste cazuri reunesc 15-20% din toate neoplaziile, mai ales pentru localizările comune, precum cancerul de sân, ovar, tub digestiv sau hemopatiile maligne. Recunoaşterea lor este dificilă, întrucât lipsesc markerii clinici întâlniţi în formele ereditare. De aceea, *rolul anamnezei familiale este şi mai important* pentru depistare, pentru ele pledând vârsta precoce de debut, prezenţa cancerelor multifocale sau bilaterale, existenţa mai multor rude apropiate cu cancere de acelaşi tip sau cu alte localizări, dar în anumite asocieri.

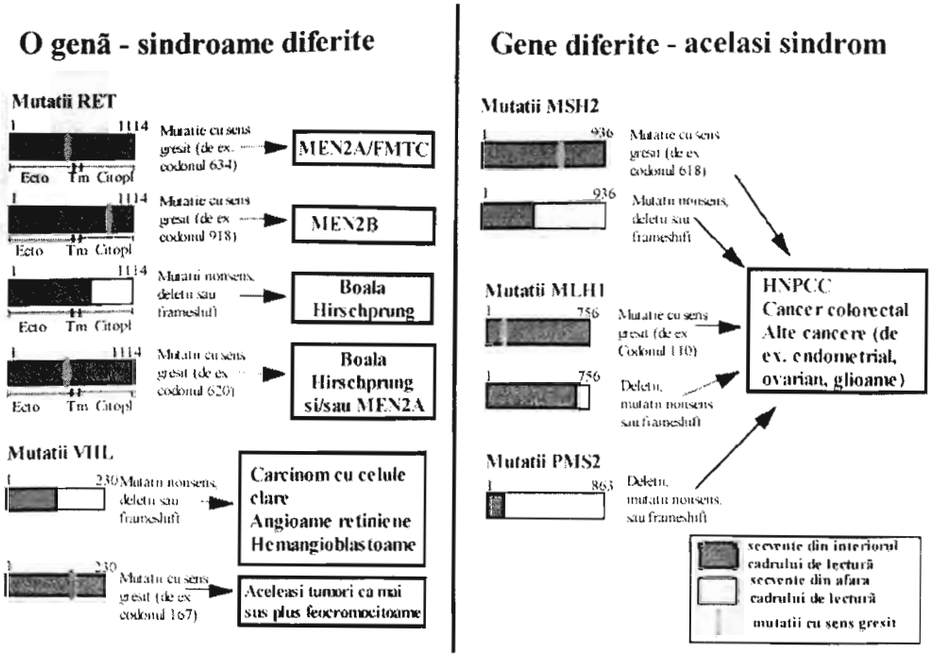
O genă - sindroame diferite
Mutatii RET
Ecto Tm Citopl
Mutatie cu sens greșit (de ex. codonul 634)
MEN2A/FMTC
Mutatie cu sens greșit (de ex. codonul 918)
MEN2B
Mutatii nonsens, deletii sau frameshift
Boala Hirschprung
Mutatii cu sens greșit (de ex. codonul 620)
Boala Hirschprung si/sau MEN2A
Mutatii VHL
Mutatii nonsens, deletii sau frameshift
Carcinom cu celule clare
Angioame retiniene
Hemangioblastoame
Mutatia cu sens greșit (de ex. codonul 167)
Aceleasi tumori ca mai sus plus feocromocitoame
Gene diferite - acelasi sindrom
Mutatii MSH2
Mutatie cu sens greșit (de ex. codonul 618)
Mutatii nonsens, deletii sau frameshift
Mutatii MLH1
Mutatie cu sens greșit (de ex. Codonul 110)
Deletii, mutatii nonsens sau frameshift
HNPCC
Cancer colorectal
Alte cancere (de ex. endometrial, ovarian, glioame)
Mutatii PMS2
Deletii, mutatii nonsens, sau frameshift
secvente din interiorul cadrului de lectură
secvente din afara cadrului de lectură
mutatii cu sens greșit

Fig. 3. Heterogenitatea alelică şi heterogenitatea de locus în cancerele ereditare

Bazele genetice ale cancerelor familiale sunt încă puţin înţelese. Un mecanism posibil este implicarea unor mutaţii diferite de cele care produc cancere ereditare. Astfel, pentru cancerul de sân familial este incriminată gena pentru receptorul estrogenic, implicată în producerea unor cancere de sân familial cu debut tardiv, postmenopauză. Exprimarea receptorului estrogenic în cancerul de sân asigură răspunsul la tratamentul hormonal şi un prognostic favorabil. Mutaţiile acestuia pot modifica răspunsul la antiestrogeni, determinând susceptibilitate genetică la cancer (20). Un alt locus pentru susceptibilitatea genetică la cancerul de sân, identificat pe baza analizelor de înlănţuire, este la nivelul cromosomului 8p12-22 (8).

O altă teorie pentru care există în prezent argumente este cea care susţine intervenţia unor mutaţii particulare ale genelor implicate în producerea cancerelor ereditare, în special pentru genele APC, $BRCA_1$ şi MSH_2. Astfel, o mutaţie germinală a genei APC, care nu alterează funcţia proteinei, poate fi la originea a aproximativ 10% din cancerele colorectale la evreii Ashkenazi. Mutaţia generează o porţiune hipermutabilă în gena APC, iar ulterior apar mutaţii somatice mult mai frecvente în interiorul sau în apropierea acestei regiuni (3).

CANCERE FĂRĂ AGREGARE FAMILIALĂ DAR CU SUSCEPTIBILITATE GENETICĂ EVIDENTĂ

Există numeroase enzime implicate în metabolizarea carcinogenilor. Multe din acestea prezintă polimorfism genetic. Unele variante transformă mai eficient procarcinogenii în carcinogeni, sau elimină mai lent carcinogenii din organism. Polimorfismul genetic al

enzimelor implicate în metabolizarea agenţilor xenobiotici este asociat cu creşterea susceptibibităţii la cancer, în special cel pulmonar, vezical, ORL şi gastrointestinal, fără a exista o agregare familială (tab. VI) (5,14).

Glutation S-transferazele (GST) catalizează conjugarea cu glutation a compuşilor electrofili, precum hidrocarburile policiclice aromatice (PAH). Familia genelor GST cuprinde clasele: α, μ, θ si π. Pentru clasa genelor μ (cromosomul 1), 45-50% din populaţia caucaziană are varianta alelică GST M_1 nulă ce determină risc crescut pentru cancerul pulmonar, vezical, precum şi pentru cel mamar postmenopauză.

GST T_1 acţionează asupra peroxizilor şi a monohalometanilor. Deleţia ambelor alele, care este prezentă la aproximativ 50% din populaţia caucaziană, este asociată cu un risc crescut pentru cancerele de cap şi gât.

Gena pentru *citocromul* P_{450} $1A_1$ (CYP $1A_1$ - 15q22) codifică enzima aril hidrocarbon hidroxilaza (AAH), implicată în biotransformarea PAH din tutun în metaboliţi diolepoxizi carcinogeni. Varianta enzimatică cu mutaţia ile462val prezintă o activitate crescută. Fumătorii cu această variantă au un risc de patru ori mai mare pentru cancerul bronhopulmonar decât fumătorii cu activitate redusă a acestei enzime. De asemeni, ei dezvoltă cancere la o vârstă mai tânără.

CYP $2E_1$ metabolizează substanţe potenţial carcinogene precum benzenul, clorura de vinil şi dietiltiocarbamatul. Indivizii cu activitate crescută a acestei enzime au risc mai mare pentru cancerul pulmonar.

TABELUL VI

Variante alelice ale unor gene implicate în metabolismul substanţelor xenobiotice cu risc crescut pentru anumite cancere

Varianta alelică	Tipul de cancer
Glutation S-transferazele	
$GSTM_1$	pulmonar, ORL
$GSTT_1$	ORL
Sistemul citocromilor P450	
$CYP1A_1$ (aril hidrocarbon hidroxilaza) ile462val	pulmonar, ORL
$CYP2E_1$	pulmonar, ORL
$CYP2D_6$ (debrisoquin hidroxilaza)	pulmonar, ORL
N-acetil transferazele	
NAT_2 varianta cu activitate crescută	colorectal
NAT_2 varianta cu activitate lentă	vezică
Metilentetrahidrofolatreductaza (MTHFR)	
MTHFR TT	colorectal

CYP $2D_6$ (crosomosomul 22) codifică debrisoquin-hidroxilaza, ce metabolizează nitrozaminele din fumul de ţigară. Persoanele cu activitate crescută a acestei enzime au risc mai mare pentru cancerul pulmonar.

N-acetiltransferaza 2 (codificată de o genă de pe cromosomul 8) asigură activarea carcinogenilor arilaminici. În Europa, 40-70% din indivizi sunt acetilatori lenţi (aa). Cancerele colorectale sporadice sunt asociate cu fenotipul rapid acetilator, în timp ce cancerele vezicale cu cel lent acetilator.

Metilentetrahidrofolatreductaza (MTHFR) intervine în metabolismul folaţilor. Alimentaţia bogată în vegetale scade riscul pentru cancer colorectal. Folaţii intervin în metilarea ADN şi în menţinerea unui pool adecvat de nucleotide, necesar pentru replicarea şi repararea ADN. MTHFR TT, creşte riscul pentru cancere colorectale (2).

CONCLUZII

Cancerele cu predispoziţie genetică ocupă o pondere importantă în ansamblul neoplaziilor maligne (*15-20%*). Riscul crescut de recurenţă în familie a acestor forme precum şi debutul adeseori precoce impun o modificare majoră în modalitatea de abordare a bolii canceroase: *abordarea familială*. Pentru aceasta, rolul unei *anamneze familiale amănunţite* este esenţial. Cazurile de *cancere ereditare* şi *familiale* trebuie incluse în *registre genetice* regionale, premisa esenţială pentru introducerea unor *programe de depistare precoce* sau chiar de *profilaxie*. Existenţa unor variante enzimatice care determină un risc crescut pentru apariţia unor cancere ca urmare a expunerii la agenţii carcinogeni externi permite *depistarea persoanelor cu susceptibilitate genetică pentru formele „comune" de cancer*.

BIBLIOGRAFIE

1. Brown M.A., Solomon E., Studies on inherited cancers: outcomes and challenges of 25 years, *Elselvier Trends Journals*, 1997, 13(5), 202-206.
2. Chen J., Giovannucci E. et al., A methylentetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions and risk of colorectal cancer, *Cancer Res.*, 1996, 56, 4862-4864.
3. Fearon E.R., Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer, *Science*, 1997, 278(5340), 1043-1050.
4. Fitzgerald M.G., Bean J.M. et al., Heterozygous ATM mutation do not contribute to early onset of breast cancer, *Nat. Genet.*, 1997, 15, 307-312.
5. Foulkes W.D., Hodgson S.V., *Inherited susceptibility to cancer: clinical, predictive and ethical perspectives*, Cambridge University Press, 1998.
6. Fuchs C.S., Edward L. et al., A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331(25), 1669-1674.
7. Goodfelow P.J., Wells S.A., RET gene and its implications for cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995, 87(20), 1515-1523.
8. Kenneth O., *Clinical cancer genetics: risk counseling and management*, Wiley-Liss Inc., 1998.
9. Kenneth W.K., Vogelstein B., Lesons from hereditary colorectal cancer, *Cell*, 1996, 87, 159-170.
10. Mehenni H., Blown J.L. et al., Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus on 19q13.4, *Am. J. Hum. Gent.*, 1997, 61, 1327-1334.
11. Pearson P.L., Van der Luijt R.B., The genetic analysis of cancer, *J. Int. Med.*, 1998, 243(6), 413-417.
12. Peterson G.M., Bresinger J.D., Genetic testing and counseling in familial adenomatous polyposis, *Oncology*, 1996, 10, 90-94.
13. Phelon C.M., Rebbeck T.R. et al., Ovarian cancer risk in $BRCA_1$ carriers is modified by the $HRAS_1$ variable number of tandem repeat (VNTR) locus, *Nat. Genet.*, 1996, 12, 309-311.
14. Potter J.D., Colorectal cancer: molecules and populations, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, 91(11), 916-932.
15. Rebeck T.R., Kantoff P.W. et al., Modification of $BRCA_1$-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat, *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64, 1371-1377.
16. Rodriguez-Bigas M.A., Boland C.R. et al., A National Cancer Institute Workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines, *J.Natl. Cancer Inst.*, 1997, 89, 1758-1762.
17. Rustgi A.K., Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes, *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331(25), 1694-1702.
18. Vogelstein B., Kenneth W.K., *The genetic basis of human cancer*, McGraw-Hill Companies Inc., 1998.
19. Zhang H., Tombline G., Weber B.L., $BRCA_1$, $BRCA_2$ and DNA damage response: collision or collusion?, *Cell*, 1998, 92, 433-436.
20. Zuppon P., Hall J.M., Lee M.K. et al., Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in a family with late-onset disease, *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, 48, 1065.

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR LA VÂRSTNICI

G. Ungureanu, Ioana Dana Alexa
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Medicală IV

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ELDERLY (Abstract). The paper presents a review of recent findings about cardiovascular risk factors in elderly. It becomes important to know that the cardiovascular risk factors we look for in adulthood change in elderly patients. However, we consider that the cardiovascular risk factors in elderly remain hypertension, smoking status, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and obesity. Recent studies proved that in elderly high levels of cholesterol are much less found than in adults as well as smoking status. Elderly has specific risk factors: high levels of iron and basic tachycardia. Other possible risk factors are: high levels of homocysteine, low plasmatic levels of HDL-cholesterol, high levels of lipoprotein-A and some coagulation factors. **Key words**: CARDIOVASCULAR RISK FACTOR, ELDERLY.

Studiile de epidemiologie cardiovasculară, începând cu studiul Framingham, considerat a fi piatra kilometrică 0 ce marchează cristalizarea conceptului de factor de risc cardiovascular, au permis nu numai identificarea acestora ci şi estimarea nivelului de risc al factorilor cuantificabili, precum şi rolul amplificator al cumulului de factori de risc. Trebuie subliniat faptul că acest proces este în continuă derulare şi restructurare atât în ceea ce priveşte identificarea de noi factori, cât şi în ceea ce priveşte reevaluarea factorilor deja atestaţi (4).

O abordare pragmatică a conceptului de factori de risc îi clasifică în:

- factori cerţi ireversibili: vârsta, sexul masculin, predispoziţia genetică;
- factori cerţi reversibili: dislipoproteinemia, hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (DZ), obezitatea;
- factori probabili: stress-ul, sedentarismul, profilul psihosomatic tip A, hiperinsulinismul, hiperfibrinogenemia, statusul hipoestroprogestativ postmenopauză, creşterea factorului VII al coagulării etc.

Eforturile programelor de prevenţie cardiovasculară vizează, firesţe, cu precădere, factorii cerţi reversibili.

O abordare mai nuanţată a riscului cardiovascular distinge factorii de risc predispozanţi (predisposing conditions) de factorii de risc ai bolii deja atestate (disease factors):

Factorii de risc majori predispozanţi:

- DZ: valori ale glicemiei à jeun > 140 mg/dl la minim doua determinări (6, 24);
- Fumatul: minim 10 ţigarete/zi timp de minim 2 ani, dar NU dacă există peste 12 luni de sevraj;
- HTA: dacă există hipertrofie ventriculară stângă (HVS) atestată, creatinina serică ≥ 1,7 mg/dl sau/şi proteinurie ≥ 100 mg/dl în urina de dimineaţă (5, 29);
- Obezitate: indice de masă corporală ≥ 25 la femei şi ≥ 27 la bărbaţi);
- Dislipoproteinemie: colesterolemie ≥ 230 mg/dl (8, 26).

Factorii de risc ai bolii:

- Infarct miocardic acut (IMA) atestat ECG sau cardiopatie ischemică cronică atestată prin ECG sau/şi coronarografic;

- Istoric atestat de accident vascular cerebral (AVC) sau atac ischemic tranzitor (AIT);
- HVS cu tulburări majore de fază terminală (29);
- Arteriopatie atestată (arteriografic sau ECHO-Doppler).

Extrapolarea la vârstnici a rezultatelor studiilor epidemiologice efectuate la pacienţii cu vârstă medie trebuie făcută prudent, fiind preferabile studiile speciale care cuprind grupa de vârstă avansată. Subliniem că marile studii consacrate efectelor statinelor asupra colesterolemiei totale şi a patologiei aterosclerotice (4S, CARE, LIPIDI) au exclus *ab initio* din lot pacienţii în vârstă (peste 70 sau peste 75 de ani); un studiu special a fost demarat, studiu consacrat acestei probleme ce va include 2000 de pacienţi peste 70 de ani (Studiul PPP = Prospective Pravastatine Pooling).

Actualmente, la persoanele peste 60 de ani, sunt consideraţi ca factori de risc coronarian (2, 12, 14):

- HTA ≥ 160/90 mmHg;
- Fumatul ≥ 5 ţigarete/zi;
- Hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dl;
- Glicemie ≥ 140 mg/dl;
- Obezitate ≥ greutatea ideală + 20%.

În general, echivalenţa impactului ar fi dată de formula:

consumul de 1 ţigaretă/zi = 2 mmHg TAs
= 4 mg/dl colesterolemie

În realitate, factorii de risc se interferează şi se intercondiţionează reciproc, încât este dificil a discerne cu precizie rolul fiecăruia, chiar aplicând cele mai sofisticate metode de analiză statistică (3, 4).

A. PARTICULARITĂŢI ALE FACTORILOR DE RISC LA VÂRSTNICI

1. Hipercolesterolemia

Colesterolemia creşte cu vârsta, până la 50-60 de ani la bărbaţi şi până la 60-70 de ani la femei, după care curba coboară, iar corelaţia colesterolemie/mortalitate cardiovasculară (foarte pozitivă la persoanele de vârstă medie) se negativează la vârstnici (8, 26).

Nu trebuie neglijaţi numeroşii factori de interferenţă ce pot influenţa valorile colesterolemiei: intoxicaţia cronică alcoolică, tabagismul, denutriţia, neoplaziile, patologia asociată (hepatică, renală, anemiile, inflamaţiile cronice).

Optim, ar trebui să stabilim obiective-ţintă individualizate în funcţie de nivelul de risc; reamintim în acest sens concluziile studiului PROCAM (Münster Heart Study) care diferenţiază astfel drept obiective terapeutice în ceea ce priveşte nivelul LDL-colesterolemiei:

- Risc moderat - 160 mg/dl
- Risc mediu - 135 mg/dl
- Risc înalt (sau prevenţie secundară) - 100 mg/dl.

Din păcate, acest studiu, efectuat pe 4859 de pacienţi pe o durată de 8 ani, a exclus din start tocmai pacienţii peste 65 de ani.

Practic, până la realizarea unor studii specifice vârstnicilor, se recomandă tratament doar în cazurile grave de dislipoproteinemie, ţinând cont de toleranţa, polimedicaţia frecvent asociată şi speranţa de viaţă. Acest tratament se va face preferenţial cu statine asociate dietei; în caz de hipertrigliceridemie, deşi aceasta este controversată ca factor de risc (dar considerată drept excelent marker de risc, mai ales în asociere cu hipoHDL-colesterolemia şi hiperVLDL-colesterolemia), se recomandă totuşi în afară de dietă, tratament cu fibraţi (opţiunea I) sau statine (opţiunea II) (23).

2. Hipertensiunea arterială

Ponderea HTA ca factor de risc este amplificată la vârstnici datorită faptului că prevalenţa HTA creşte cu vârsta, peste 50% din persoanele peste 65 de ani având valori crescute ale TAs; în plus, proporţia de vârstnici în populaţie creşte mereu, mai ales în ţările industrializate.

Creşterea TAs cu vârsta a fost considerată până la mijlocul anilor '80 drept fiziologică, judecata clinică ghidându-se după regula lui Master conform căreia limita superioară a TAs normale (în mmHg) ar fi 100 + vârsta, TAs crescând fiziologic pe măsura rigidizării marilor vase (cu pierderea complianţei rezervorului elastic, determinant major al TAs); tratamentul era recomandabil abia la valori ale TAs ≥ 200/100 mmHg, în parte datorită riscului de hipotensiune arterială ortostatică.

Studiul Framingham (30), pe măsura creşterii peste 65 de ani a vârstei subiecţilor luaţi în studiu, a schimbat însă optica în urma constatării că TA constituie un marker de risc, indiferent de vârstă. În acest sens, concluziile studiului au fost:

- riscul de decese cardiovasculare la bărbaţi normotensivi este de 14‰, la persoanele cu TA de graniţă este de 22‰, iar la hipertensivi (TA ≥ 160/95 mmHg) ajunge la 38‰ (la femeile normotensive de 10‰, în cazul HTA de graniţă - 12‰, iar la hipertensive - 21‰);
- riscul de AVC la pacienţii cu HTA sistolică izolată este de 2-4 ori mai mare ca la normotensivi;
- 80% dintre persoanele depistate cu HTA de graniţă (TAs = 140-159 mmHg, dar cu TAd < 90 mmHg) prezentau ulterior, după 20 de ani, HTA sistolică patentă cu risc cardiovascular de aproape 4 ori mai mare ca la normotensivi.

Concluzia logică care s-a impus a fost iniţierea unei terapii active atât în cazurile de HTA sistolică izolată, cât şi în HTA de graniţă. Studiile efectuate până în prezent (SHEP, STOP, MRC II) susţin această conduită terapeutică activă la vârstnici întrucât:

- tratamentul HTA sistolice izolate la vârstnici scade AVC (cu 40%), IMA fatale (cu 25%), decompensările cardiace globale (cu 22%). La acelaşi nivel al TA (spontan sau postterapeutic), beneficiul apare superior la cei trataţi (medicaţia ar avea efecte benefice suplimentare);
- pornind de la aceleaşi valori ale TA, normalizarea TA la hipertensivi este mult mai benefică la vârstnici decât la pacienţii de vârstă mijlocie, deci beneficiul este superior când şi riscul este mai mare (5).

Medicaţia de primă intenţie este reprezentată în continuare de diureticele tiazidice (de preferinţă asociate cu diuretice kalium-economizatoare), beneficiul fiind superior, iar riscul inferior β-blocantelor. Dihidropiridinele, inhibitorii enzimei de conversie şi blocanţii receptorilor AT-1 sunt în curs de evaluare. În cazul pacienţilor peste 85 de ani (late-late adulthood) există încă rezerve privind necesitatea normalizării TA în caz de HTA sistolică (se aşteaptă rezultatele studiului special HYVET).

Şi la vârstnici, reducerea TA trebuie să constituie doar nucleul dur al unui program terapeutic complex care vizează schimbarea stilului de viaţă, implicând (3, 4, 12, 26):

- normalizarea ponderală (dar supraponderea este mai puţin riscantă la vârstnici decât la tineri!);
- reducerea sub 5g/zi a consumului de NaCl (ceea ce permite reducerea dozelor medicaţiei antihipertensive şi, implicit, evitarea efectelor secundare);
- reducerea obligatorie a consumului de alcool sub 30 g/zi (consumul moderat de alcool de 10-30 g/zi ar scade riscul coronarian; întrucât neurologii au însă rezerve cu privire la riscul de AVC, consumul moderat de alcool nici nu se contraindică, dar nici nu se recomandă);
- sevrajul tabagic (studiul EPESE concluzionează că, după 5 ani de sevraj, riscul vascular al exfumătorilor l-ar egala pe cel al nefumătorilor);
- program regulat dar temperat de exerciţii fizice, al căror nivel trebuie corelat cu vârsta.

Ţelul fundamental al acestui program este creşterea longevităţii fără compromiterea calităţii vieţii.

3. Fumatul

Sevrajul tabagic ar scade mortalitatea cu 50%, dar în general acest factor de risc este mai rar la vârstnici, întrucât marii fumători dispar în general din joc înaintea intrării în această categorie de vârstă.

4. Diabetul zaharat

Prevalenţa DZ creşte cu vârsta (mai ales DZ insulinoindependent). Macroangiopatia aterosclerotică constituie cea mai frecventă complicaţie a acestuia, afectând 3/4 din diabeticii adulţi, ceea ce creşte mult riscul de accidente vasculare coronariene şi cerebrale. Echilibrarea diabetului este de aceea un imperativ indiscutabil (6, 24).

B. FACTORI DE RISC SPECIFICI VÂRSTNICILOR

Includerea în studiile epidemiologice a persoanelor vârstnice a dus la observaţia că unii factori consideraţi majori la persoanele de vârstă medie au o pondere mult mai redusă la vârstnici, ceea ce a sugerat posibilitatea identificării unor factori de risc specifici acestui segment populaţional:

1. Creşterea depozitelor marţiale tisulare

Studii recente au adus argumente pertinente în acest sens (9, 11, 15, 25):

- mortalitatea cardiovasculară s-ar corela cu creşterea depozitelor tisulare de fier, atestate prin dozarea feritinei serice (28); depozitele miocardice ar începe să crească încă din adolescenţă la bărbaţi, în timp ce la femei abia după instalarea menopauzei;
- depleţia marţială periodică menstruală ar proteja contra riscului coronarian (28); diferenţele de risc vascular dintre bărbaţi şi femei aflate în perioada fertilă a vieţii s-ar explica mai mult prin diferenţele de fier depozitat intratisular decât prin diferenţele hormonale, întrucât riscul ar creşte nu numai după menopauzarea naturală, ci şi după cea chirurgicală, indiferent dacă histerectomia a fost asociată sau nu cu ovariectomie bilaterală; în consecinţă, nivelul hormonal ar fi neesenţial, pierderile de fier menstruale ar face diferenţa;
- hiperlipoproteinemia familială respectă diferenţele de sex privind riscul coronarian, deşi hipercolesterolemia severă este prezentă la ambele sexe;
- ariile geografice cu deficit de fier alimentar s-ar caracteriza şi printr-o prevalenţă redusă a aterosclerozei coronariene;
- bărbaţii cu feritinemie > 200 mg/dl ar avea risc dublu pentru IMA faţă de cei cu normoferitinemie, asocierea hiperferitenemie – hiperLDL-colesterolemie acţionând sinergic (28);
- experimental, excesul alimentar de fier accelerează aterogeneza iepurilor supuşi dietei hipercolesterolemiante;
- donatorii de sânge ar avea risc cardiovascular mai redus (mai ales cei cu hipercolesterolemie dar nefumători) conform studiului NEBRASKA;
- riscul de IMA fatal ar fi cu 60% mai mare la bărbaţii care consumă multă carne (6 zile pe săptămână) în comparaţie cu cei care consumă carne puţină (doar 1 zi pe săptămână): fierul hemic ar fi mai periculos decât fierul nonhemic;
- ipoteza marţială ar putea explica în plus, cel puţin în parte, eficienţa profilactică a aspirinei (prin micile pierderi digestive de sânge provocate de eroziunile superficiale) (19), eficienţa profilactică a colestiraminei (prin inhibarea absorbţiei fierului) şi riscul medicaţiei contraceptive (prin scăderea duratei şi frecvenţei menstrelor).

Mecanismul patogenic propus: fierul catalizează peroxidarea lipidelor şi formarea de celule spumoase; celulele se apără de pericolul peroxidării prin producere de feritină, dar radicalii oxigenaţi liberi ar avea capacitatea de a mobiliza fierul (superoxidul din feritină, peroxidul de hidrogen din hem); peroxidarea este inhibată de substanţele antioxidante, ceea ce ar explica efectul protector, antiaterogen prezumtiv al acestora; rămâne însă de probat dacă într-adevăr dieta

bogată în carotenoizi (legume şi fructe) sau suplimentarea cu vitamina E au efect cardioprotector (9, 15).

2. Creşterea frecvenţei cardiace de fond (> 80/min)

Ar fi un factor de risc independent atât la persoanele de vârstă medie, cât şi la vârstnici (21, 22), mai ales la bărbaţi. Creşterea frecvenţei de fond ar putea fi expresia unei lipse de formă fizică sau chiar a unei insuficienţe cardiace subclinice (16, 20). Bradicardia de fond ar avea, din contra, un efect cardioprotector.

Argumente:

- mortalitatea mai mare la persoanele cu frecvenţă de fond > 85/min a fost confirmată pe loturi mari în USA de National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES) (10);
- riscul de moarte subită la tahicardici ar fi de 145% (dacă la normocardici este considerat a fi de 100%), în timp ce la bradicardici ar fi doar de 70%;
- efectul benefic protector al β-blocantelor (care au şi efect bradicardizant) a fost demonstrat clar atât în IMA, cât şi în insuficienţa cardiacă (în doze mici).

Explicaţia ar putea fi dată de starea tonusului vegetativ, hipersimpaticotonia (determinantă de tahicardie) favorizând aritmiile cu risc vital, în timp ce hipervagotonia (determinantă de bradicardie) ar genera stabilitate electrică (13).

C. FACTORI DE RISC POSIBILI

Producerea de accidente vasculare la persoane fără risc vascular la nivel periculos stimulează identificarea de noi factori. Au fost astfel propuşi, fără a fi atestaţi în mod cert (nu numai la vârstnici, dar nici la populaţia de vârstă medie), următorii factori aflaţi încă în curs de evaluare:

1. Hiperhomocisteinemia

Aceasta s-ar asocia cu creşterea prevalenţei leziunilor aterosclerotice coronariene, carotidiene şi periferice; creşteri mici ar avea efecte mari (o creştere de numai 5 mmol/l de homocisteină ar echivala cu o creştere cu 20 mg/dl a colesterolemiei). Această modificare ar surveni fie printr-un defect ereditar de cistation-β-sintetază, fie printr-un deficit nutriţional de acid folic. Mecanismul de acţiune ar fi complex: lezare endotelială directă, creşterea peroxidării LDL, stimularea proliferării celulelor musculare netede, creşterea coagulabilităţii etc.

Practic, se recomandă dozarea homocisteinei la persoanele tinere cu suferinţă vasculară (coronariană sau cerebrală); dacă homocisteina este mai mare de 30 mmol/l s-ar recomanda administrarea de vitamina B_6, B_{12} şi acid folic (18).

2. Reducerea nivelului plasmatic al HDL-colesterolului

Efectul cardioprotector al HDL-colesterolului a fost apreciat ca scăzând riscul de boală coronariană cu 20% la bărbaţi şi 3% la femei pentru fiecare 1 mg creştere a HDL-colesterolului plasmatic. Efectul benefic ar avea explicaţii multiple:

- antioxidant LDL (1, 17, 27);
- inhibant al proliferării celulelor musculaturii netede;
- stimulant al sintezei prostaciclinei (ce favorizează catabolizarea colesterolului);
- catabolizant al trigliceridelor (7).

Scăderea HDL-colesterolului ar putea fi un factor independent de risc la vârstnici, care au în general un nivel mai redus de HDL-colesterol.

3. Creşterea lipoproteinei-α > 30 mg/dl

Ar fi un factor de risc independent, impunând o terapie agresivă de reducere a LDL-colesterolului dacă acesta este crescut.

4. Creşterea unor factori ai coagulării

(cu dereglare consecutivă a echilibrului fin dintre coagulare şi fibrinoliză):

- hiperfibrinogenemia de fond (în afara fazelor acute ale inflamaţiei), adesea prezentă la vârstnici, ar conferi un risc suplimentar persoanelor cu hiperLDL-colesterolemie;
- valorile crescute ale factorului VIIc (de obicei asociată cu hipercolesterolemie

sau hipertrigliceridemie cărora le-ar amplifica valoarea prognostică);
- valorile crescute ale PAI-1 (plasminogen activator inhibitor), ce determină înclinarea spre coagulare a balanţei coagulare/fibrinoliză.

Indiscutabil, procesul de identificare şi evaluare a importanţei factorilor de risc va continua; intercondiţionarea reciprocă a acestor factori şi riscul cumulativ al asocierilor îngreunează însă acest proces; în plus, există probabil factori cardioprotectori ignoraţi a căror creştere sau scădere ar putea explica limitele actuale ale capacităţii noastre de prognoză ca şi cele ale eficienţei măsurilor preventive.

BIBLIOGRAFIE

1. Abdalla D.S., Campa A., Monteiro H.P., Low density lipoprotein oxidation by stimulated neutrophils and ferritin, *Atherosclerosis.*, 1992, 97, 149-159.
2. Aronow W.S., Starling L., Etienne F. *et al.*, Risk factors for coronary artery disease in persons older than 62 years in a long-term health care facility, *Am. J. Cardiol.*, 1986, 57, 518-520.
3. Casiglia E., Spolaore P., Mormino P., Maschio O., Colangeli G., Celegon L., Maggiolo G., Tittoto L., Pasinato A., Ambrosio G.B., The CASTEL project (CArdiovascular STudy in the ELderly): protocol, study design, and preliminary results of the initial survey, *Cardiologia*, 1991, 36(7), 569-76.
4. Cullen P.V., Eckardstein A., Assman G., Diagnosis and management of new cardiovascular risk factors, *Eur. Heart J.*, 1998, 19 (suppl.O), O13-O19.
5. Dievart F., Integrale: Traitements de l'HTA du sujet âgé. *Cardiol.Prot.*, 1997, 13, 417, 1-15.
6. Doucet J., Guliana J.M., Aubert A. *et al.*, Traitement du diabète du sujet âgé, *Gaz. Méd.*, 1990, 97, 1, 12-18.
7. Feskens E.J., Kromhout D., Hyperinsulinemia, risk factors, and coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study, *Arterioscler. Thromb.*, 1994, 14(10), 1641-1647.
8. Forette B., Tortrat D., Wolmark Y., Cholesterol as risk factor for mortality in the elderly, *Lancet*, 1989, 868-870.
9. Gillum R.F., Sempos C.T., Makuc D.M., Looker A.C., Chien C., Ingram D.D., Serum transferrin saturation, stroke incidence, and mortality in women and men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, *Am. J. Epidemiol.*, 1996, 144, 59-68.
10. Gillum R.F., Makuc D.M., Feldman JJ., Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, *Am. Heart. J.*, 1991, 121(pt 1), 172-177.
11. Juckett M.B., Balla J., Balla G., Jessurun J., Jacob H.S., Vercellotti G.M., Ferritin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein in vitro, *Am. J. Pathol.*, 1995, 147, 782-789.
12. Kannel W., Gordon T., Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham Study. *Bull. N Y Acad. Med.*, 1978, 54, 573-591.
13. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger Jr R.S., Cupples L.A., Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study, *Am. Heart J.*, 1987, 113, 1489-1494.
14. Kannel W.B., Vokonas P.S.S., Primary risk factors for coronary heart disease in the elderly: the Framingham Study. In: Wenger N.K., Furberg C.P., Pitt E., eds. *Coronary Heart Disease in the Elderly*, New York, NY, Elsevier Science Inc, 1986, 60-82.
15. Lamb D.J., Leake D.S., Iron released from transferrin at acidic pH can catalyse the oxidation of low density lipoprotein, *FEBS Lett.*, 1994, 352, 15-18.
16. Laudet J., Perilliat J.C., Insuffisance cardiaque chronique du sujet âgé, *Concours Méd.*, 1989, 111-37.
17. Morgan J., Leake D.S., Oxidation of low-density lipoprotein by iron or copper at acidic pH, *J. Lipid Res.*, 1995, 36, 2504-2512.
18. Moulsky A.G., Homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects and folic acid, *Am. J. Hum. Gen.*, 1996, 58, 17-20.

19. Oberle S., Polte T., Abate A., Podhaisky H.P., Schroder H., Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells: a novel antioxidant pathway, *Circ. Res.*, 1998, 82, 1016-1020.
20. Paillole C., Himbert D., Dahan M., Gourgon R., Insuffisance cardiaque du sujet âgé, *Gaz.Méd.*, 1990, 97, 1, 12-18.
21. Palatini P., Casiglia E., Pauletto P., Staessen J., Kaciroti N., Julius S., Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations, *Hypertension*,1997, 30, 1267-1273.
22. Palatini P., Mormino P., Santonastaso M. *et al.*, Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study, *Hypertension*, 1998, 31, 57-63.
23. Pedersen T.R., Aggressive lipid-lowering therapy: a clinical imperative, *Eur. Heart J.*, 1998, 19(Suppl. M), M15-21.
24. Schlienger J.L., Le diabète du sujet âgé: specificités et indications thérapeutiques, *J. Méd. Prat.*, 1989, 15, 25-28.
25. Solymoss B.C., Marcil M., Gilfix B.M., Gelinas F., Poitras A.M., Campeau L., The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease, *Coron. Artery Dis.*, 1994, 5, 231-235.
26. Staessen J., Amery A., Birkenhager W. *et al.*, Is a high serum cholesterol level associated with longer survival in elderly hypertensives?, *J. Hypertens.*, 1990, 8(8), 755-61
27. Steinbrecher U.P., Zhang H.F., Lougheed M., Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis, *Free Radic. Biol. Med.*, 1990, 9, 155-168.
28. de Valk B., Marx J.J.M., Iron, atherosclerosis and ischemic heart disease, *Int. Med. H.*, 1999, 14, 242-260.
29. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Battistelli M., Bartoccini C., Santucci A., Santucci C., Reboldi G., Porcellati C., Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 15, 25(4), 871-878.
30. Vokonas P.S., Kannel W.B., Cupples L.A., Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study, *J. Hypertens. Suppl.*, 1988, 6, S3-S9.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

TEME PRIORITARE DE CERCETARE ÎN MEDICINA MUNCII

Specialitate pluridisciplinară, medicina muncii a progresat în toate ţările dezvoltate într-o manieră strâns corelată cu aprofundarea cunoştinţelor de graniţă dintre aceasta şi majoritatea specialităţilor medico-chirurgicale. Privind retrospectiv în problematica de confruntări a acestei specialităţi, putem afirma că principalele sale domenii constitutive s-au situat, în decursul timpului, într-un raport dinamic: pentru ţările dezvoltate economico-social sunt prioritare domeniile ergonomiei şi profilaxiei, în timp ce ţările în curs de dezvoltare, aflate fie în tranziţie economică, fie în etapa emancipării economice, plătesc un important tribut în domeniul patologiei profesionale.

Dacă în primele decenii ale secolului acesta, atenţia lumii medicale a fost îndreptată către problematica aparatului respirator, mai exact silicoza şi patologia determinată de pulberi vegetale, în prezent asistăm la un turnover de priorităţi de cercetare spre agenţii cancerigeni şi mutageni, patologia indusă de câmpul electromagnetic, imuno-

toxicologia şi evaluarea modernă a riscului toxic, stresul profesional şi abordarea ergonomică complexă a locului de muncă, probleme ecologice (poluarea şi patologia ambientului), precum şi reaşezarea pe lista cunoscută de priorităţi a bolilor legate de profesie cu implicarea tot mai evidentă a epidemiologiei în sănătatea ocupaţională.

În anul 1999 au avut loc numeroase reuniuni ştiinţifice internaţionale care au abordat teme prioritare de cercetare. La Caen, Viena, Cairo, Lille, Montreal au fost discutate probleme complexe de ergonomie - loc de muncă - siguranţă şi securitate ocupaţională. S-a insistat asupra: fiabilităţii sistemelor de organizare în muncă, gestiunea computerizată a timpilor de muncă, echipamente de securitate şi protecţie; a fost rediscutată munca de noapte, insistând asupra mecanismelor biologice de adaptare şi variaţiile interindividuale răspunzătoare de vigilenţă, performanţă, oboseală sau accident.

Comitetul internaţional pentru prevenirea riscurilor profesionale în construcţii şi lucrări publice a iniţiat un colocviu internaţional şi un parc expoziţional la Versailles unde s-au întâlnit coordonatorii de securitate în muncă şi unde bolile profesionale au fost discutate în perspectiva dinamică azi/mâine, cu referire la cele provocate de azbest, fibre minerale, ciment, cuarţ.

La Helsinki, a fost evaluată starea actuală de sănătate în muncă în Europa, efecte mutagene în viaţa profesională, conţinutul şi obiectivele actuale ale medicinii muncii, resurse, tendinţe şi orientări în organizarea sistemelor de sănătate la nivel naţional şi de întreprindere, precum şi evaluarea calităţii eficienţei şi a costurilor serviciilor de Medicina muncii.

În Germania a avut loc un colocviu internaţional privind necesitatea şi implicit, raţiunea formării de experţi în sănătate şi securitate.

La Paris a avut loc o masă rotundă organizată de Inspectoratul Naţional de Securitate Nucleară şi o societate germană de securitate a instalaţiilor reactoarelor cu tema „Spre o convergenţă de practici tehnice pentru siguranţa nucleară în Europa".

Necesitatea studiilor epidemiologice şi colaborarea strânsă epidemiolog - specialist de muncă vor fi teme de dezbatere în cadrul zilele ştiinţifice de la Nancy din ianuarie, 2000.

Catalogul manifestărilor ştiinţifice internaţionale în anul 2000:

1. 2000 - Washington - Preventing Hearing Loss in the Construction Industry.
2. 5-8.III.2000 - Delhi, India - 5th World Conference on Injury Prevention and Control.
3. 20 - 30.III.2000 - Montpelier - Colloque national de sûreté de fonctionnement.
4. 28-30.IV.2000 - New York - Agricultural Safety and Health in a New Century.
5. 15-16.V.2000 - Baltimore - Third International Conference, Measuring the Burden of Injury.
6. 25-26.IV.2000 - Francfort (Allemagne) - Prévention dans l'emploi des agents biologiques.
7. 6-9.VI.2000 - Lille - Congrés national de médecine du travail.
8. 6-7.VII.2000 - Sydney - First National Conference on Occupational Health and Safety Management Systems.
9. 17-19.X.2000 - Pittsburg - National Occupational Research Injury Symposium.
10. 27.VII-1.IX.2000 - Singapore - 26 International Congress on Occupational Health.

Dr. Brânduşa Constantin

NEUROFIBROMATOSIS. NOSOLOGICAL CONSIDERATIONS

Carmen Badiu, Felicia Ştefanache
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi, Romania
Faculty of Medicine
Department of Neurology

NEUROFIBROMATOSIS. NOSOLOGICAL CONSIDERATIONS (Abstract): The neurofibromatosis (NF) represent a set of conditions having different clinical manifestations, prognosis and heritance. It has been presented - on clinical grounds - seven types of NF, but for only two of these National Institute of Health Consensus Development Conference (NIHCDC) advent a set of diagnostic criteria. The genes responsible for NF1 and NF2 were mapped to the long arm of chromosome 17 (17q11.2) and respectively 22 (22q11.2), and their protein product (neurofibromin and respectively merlin or schwanomin) was identified. Recent studies are proved that NF1 and NF2 genes act as a tumour suppresor gene. Up to now, only a limited number of mutations in these genes have been characterized but even in these cases the genotype/fenotype correlation has not provided enough information to allow speculation on the etiologic role NF1 or NF2 mutations might play in the variant forms of NF. Further studies are required to elucidate the genes functions and mutation spectrum. This should provide a framework for the molecular classification and diagnosis and the development of new therapy for NF. **Key words**: NEUROFIBROMATOSIS, CLASSIFICATION, DIAGNOSTIC CRITERIA, MOLECULAR GENETICS.

For the past 100 years neurofibromatosis has attracted reports in the specialist journals of nearly every medical discipline. The term of neurofibromatosis (NF) covers a number of genetic neurocutaneous conditions primarly affecting tissues derived from the neural crest.

The first probable reported cases of neurofibromatosis was that of Androvandi in 1642, but the classical description of the disease was made by von Recklinghausen in 1882. Further studies recognized the heterogeneity of the neurofibromatosis. So, in 1903, Hennenberg and Koch described *central neurofibromatosis* and emphasized the importance of acoustic neuromas and the lack of cutaneous manifestations. Since 1915, when Bassoe and Nuzum described a 15-year-old-boy with multiple subcutaneous nodules, bilateral cerebello-pontine angle tumours and multiple peripheral and central neurofibromas, many attempts to distinguish different forms of NF were made (1).

Recently, Riccardi has proposed, based on clinical grounds only, nine types of NF as a tentative of classification, but there are some inadequacies in this scheme (table I). Genetic mapping of the Neurofibromatosis type 1 (NF1) and type 2 (NF2) loci, isolation of the genes and characterization of their encoded products provided a framework for classification based on a molecular approach. So, Viskochil and Carey proposed that so-called variant forms of NF be divided into *alternative* and *related* forms of NF (table II). *Alternative forms* of NF1 and NF2 are defined as those conditions having some of the respective clinical features of

TABLE I

Classification of the different types of neurofibromatosis proposed by Riccardi (2)

Type	Descriptive title	Inheritange	Major clinical features
NF1	von Recklinghausen	AD	Numerous complications affecting all body sistems.
NF2	Acoustic	AD	Major feature is bilateral vestibular schwannomas, occasionally with meningiomas.
NF3	Mixed	AD	Major feature is multiple CNS tumours (schwannomas, gliomas, meningiomas). Defining features may be as marked as in NF1, more ussually as in NF2.
NF4	Variant	probably AD	Absence of typical features of the NF1 or NF2 and/or presence of additional unique features.
NF5	Segmental	somatic mutation?	Features of NF1 but limited to one area/segment of the body.
NF6	café au lait spots only	AD	Café au lait spots alone segregating as AD.
NF7	late onset	non-familial	Patients develop dermal neurofibromas as their feature, onset after third decade.
NF-NOS	not otherwise specified	-	To include patients not covered by NF1 through NF7.
Other neurofibromatosis types • gastrointestinal neurofibromatosis • multiple schwanomatosis • familial brain tumours		AD non specified AD	Neurofibromas limited to gastrointestinal tract. Multiple schwanomas which may affect the skin and spinal cord but not cranial involvment. Eg. multiple meningiomas with no other NF1 or NF2.

TABLE II

Classification of NF proposed by Viskochil and Carey (3)

NF1		
NF2		
Alternative forms	- mixed NF	
	- localized NF	• segmental • gastrointestinal • spinal • multiple café au lait spots
	- schwanomatosis	
Related forms	- Noonan - NF1	
	- duodenal-carcinoid-pheochromocytoma-NF	
	- NF1 - juvenile xanthogranulomas	

either NF1 or NF2 yet not having the typical presentation. *Related forms* of NF1 and NF2 constitute a set of conditions that have clinical features of NF in addition to distinctive clinical features not typically seen in either NF1 or NF2 (3). Both this classification scheme present NF1 and NF2 as the most well defined forms of NF.

Neurofibromatosis types 1 (NF1) also known as von Recklinghausen disease or peripheral neurofibromatosis, is an autosomal dominant (AD) disease with an incidence of 1/3000 to 1/4000 and a mutation rate between 3 x 10^{-5} and 10^{-4} per gamete and generation. It exhibits full penetrance at the age of 5, but with a variable expression (4).

The gene responsible for NF1 has been mapped to 17q11.2 in 1987 by Barker, Seizinger and Goldgar. It spans over 350 Kb of genomic DNA with an 8457 bp open reading frame coding for a protein of 2818 aminoacids (5-6). A central 1.2 Kb region of NF1 cDNA shows homology to the GTPase activating protein (GAP) family. This region is reffered to as NF1 GAP related domain (NF1-GRD) and is involved in regulation of ras activity (5-7). The functions of the three embedded genes (EVI2A, EVI2B and OMGP) in NF1 gene and of AK3 pseudogene, and their relationship to NF1 are unknown yet (7). Recently it has been suggested that NF1 gene acts as a tumour suppresor gene (7) and its encoded protein (*neurofibromin*) acts as a negative regulator of p21Ras mediated signalling pathway for proliferation and as a downstream effector of p21Ras in a pathway of differentiation (6). More recent studies have suggested that neurofibromin may have a role in signal transduction whin the ras dependent mitogenic response (6). However, neurofibromin may have another functions unknown yet. Besides, mutations in NF1 gene are only responsible for a small proportion of all NF1 patients. It is possible that the variable NF1 phenotypes to be related to other genes at or near the NF1 locus.

Therefore, NF1 remains a clinical diagnosis whereby a set of clinical criteria need to be satisfied. NF1 is present in an individual with at least two or more of following signs :

1) Six or more café au lait macules of over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals.
2) Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma.
3) Freckling in the axillary or inghinal regions.
4) Optic glioma.
5) Two or more Lisch nodules.
6) A distinctive osseus lesions such as sphenoid dysplasia or thinning of the long bone cortex with or without pseudarthrosis.
7) A first - degree relative with NF1 by the above criteria.

The two cardinal features are café au lait spots and multiple neurofibromas. ***Café au lait spots*** are circumscribed areas of skin hyperpigmentation with a usualy smooth contours. It vary in diameter from 0.5 to 50 cm or more, but the majority are less than 10 cm. Café au lait spots are often the first manifestations of the disease. It may be present at birth and are typically present by 4 years of age in all affected children (9). ***Freckling*** of the axilla, inguinal region and other areas with skin-to-skin contact are hyperpigmentated spots of 1-3 mm in diameter. They appear after the café au lait spots and are histologically similar. ***Neurofibromas*** are the hallmark of NF and represent benign tumours that are encountered in three clinically and histologically different forms in NF1 patients (1). a). *Dermal neurofibromas* are soft, sessile or pediculated, purple-brownish lesions, varying from 0.1 cm to several centimetres in diameter. They first appear after café au lait spots and increase in number later. Are tipically painless but often pruritic. b). *Nodular neurofibromas* have a much firmer consistency, may give rise to pain and paraesthesiae and can often be palpated beneath the skin as a firm round mass along the course of peripheral nerve. c). *Plexiform neurofibromas* occur in major nerve trunks. It present as large subcutaneous swellings with ill-defined margins varying from a few

centimetres to whole the body (face, neck, extremities). It have a soft consistency of interdigitating cords and nodules. The overlying skin often presents hypertrichosis, hypertrophy or hyperpigmentation, most tipically a large café au lait spots. It may cause severe desfigurement, occlusion of the trachea or esophagus. ***Lisch nodules*** are melanocytic hamartomas that appear as well-defined dome-sharped elevations projecting from the surface of the iris and are clear to yellow or brown. It appears to be found only in patients with peripheral neurofibromatosis. The nodules increase in number with age. ***Optic pathway gliomas*** are the most common intracranial tumours in children with NF1 (1). These tumours can involve one or both optic nerve and/or the optic chiasma. It is belived they develop early in infancy and are often non progresive. Other features are only present in a minority of NF1 cases, such as spinal neurofibromas, peripheral nerve malignancy, gliomas-other than optic nerve, aqueduct stenosis, epilepsy, scoliosis, vertebral scalloping, pseudarthrosis, lateral toracic meningocele, intellectual handicap, et. al. (1).

Neurofibromatosis type 2 (NF2) is also an autosomal dominant conditions with an incidence ten time lower than NF1 (1 in 33000 to 1 in 45000 people). About 50% of NF2 cases are the result of new mutation, with a mutation rate of $6.5 \pm 2.1 \times 10^{-6}$ (10).

The NF2 gene was recently isolated from chromosome 22q. It maps to the interval between 22q 11.1 and 22q 13.1 (11, 12). The genetic study of NF2 have shown it to be caused by mutations in a gene with tumours suppressor activity. The NF2 gene product is a protein (*schwanomin* or *merlin*) with 595 aminoacids. It share sequence homology with moesin, ezrin, and radixin and function in a number of roles including maintaining membrane stability by binding integral membrane proteins to the spectrin - actin cytoskeleton (13). The diagnostic criteria for NF2 were established by NIH--CDC in 1991. NF2 may be diagnosed when one of the following is present:

1) Bilateral 8th nerve masses seen by MRI with gadolinium.
2) A parent, sibling, or child with NF2 and either unilateral 8th nerve mass or any one of the following: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, posterior capsular cataract or opacity at a young age.

The hallmark of the NF2 is the presence of bilateral vestibular schwannomas (VS). In addition to this, schwannomas can develop on any of the other cranial nerves and on the dorsal nerve roots of the spinal cord. Meningiomas are relatively common in NF2 but glial tumours (pilocytic astrocytomas and ependymomas of the brain and spinal cord) are much less common (15). The peripheral nerve tumours occur less consistently and in much smaller numbers than in NF1 (15,16). Although the café au lait spots do occur more frequently than in the general population, they are much less frequent in number than in NF1 (16). Other manifestations, such as posterior subcapsular lens opacities, hamartomas of the retina, intracranial calcifications or sensory neuropathy, can be seen in NF2.The studies of NF2 has suggested that NF2 could be divided in three subtype:

- **Gardner subtype (type 2A):** was caracterized by late onset (over 15 years and usually over 25 years) of bilateral VS and few associated brain or spinal tumours. Progression of tumours is often very slow.
- **Wishart subtype (type 2B):** displayed an early onset (before 30 years and ussualy before 25 years) and multiple intracranial and spinal meningiomas and schwannomas as well as astrocytomas and ependymomas. It course is often rapid causing severe handicap or death before reproductive age.

- **Lee/Abbott subtype:** was caracterized by variable age at initial hearing loose, the childhood onset of cataracts and early death from meningiomatosis of the brain and spinal cord.

Two recent clinical studies of individuals with NF2 supported the Gardner and Wishart subtypes but did not find evidence for the Lee/Abbott subtype (24, 25).

Neurofibromatosis type 3 or mixed type of NF was described by Riccardi and is caracterized by the following clinical features:

- presence of café au lait spots, freckling and cutaneous neurofibromas although not as evident as in NF1;
- presence of palmar ccutaneous neurofibromas;
- early onset and fulminant expression of bilateral vestibular schwannomas, meningiomas and spinal/paraspinal neurofibromas;
- absence of iris Lisch nodules, posterior capsule cataracts, optic gliomas and other non specific features of NF1 (2).

The major clinical manifestation of NF3 is the presence of aggressive intracranial tumours, especially acoustic neuromas, and typical dermatological signs of NF1.

The etiology is not clear. This form of NF could represent an allele of NF1 or an double heterozygote with somatic mutations affecting boîh NF1 and NF2 (3, 1).

Neurofibromatosis type 4 is caracterized by the absence of typical features of NF1 or NF2 and/or presence of additional manifestations. It is of minimal help for clinical diagnosis and management and it serves as a wasterbasket category (2, 3).

Neurofibromatosis type 5 is the most common localized form of NF. Riccardi's criteria for NF5 include neurofibromas and café au lait spots that are confined to one side of the body (2). This strict definition does not encompass the atypical segmental cases. So, Roth et. al. proposed an alternative classification scheme: true segmental, bilateral segmental, familial, segmental with deep involvment (3).

The etiology of this form of NF is not known but, Viskochil and Carey considered that localized NF is caused by somatic mutations in the NF1 gene and the clinical pattern of expression is determined by both the timing and the cell type involved in such a mutation (3, 1).

Neurofibromatosis type 6 or multiple café au lait spots is not well documented yet, but, there is sure that there are families with inherited multiple café au lait spots as their only clinical manifestation (2).

Neurofibromatosis type 7 or late - onset NF is caracterized by the onset after the third decade which suggests that it may be caused by somatic mutations arising in the ageing process (3, 16).

No prenatal test or patognomonic laboratory procedure are available today. The wide clinical variability make necessary a complete evaluation of patients with NF. This evaluation should include intelligence quotient measurement and psychological testing; electroencephalography; audiography; slit-lamp ocular examination; evoked potentials, radiological skeletal surveying with special attention to the skull, optic foramina and spine; CT and MRI exam with and without dye contrast, to include the orbits and optic chiasms; ^{111}In octreotide and ^{99m}Tc MIBI scintigraphy, and measurement of 24h urinary excretion levels of epinephrine and norepinephrine et. al.

There is no specific treatment for NF. Until the discovery of the genes and their transcriptional proteine product will lead to the development of somatic gene therapy, the treatment of NF rest completely symptomatic and continues to be a primary reliance on surgery to remove offending neurofibromas and other tumours. Since NF are progressive disorders, it is important to carefully follow the individuals with NF and those at high risk (19). This is extremely

difficult because a number of different specialties may be involved and it is necessary the coordination of medical care. These problems should be resolved by the formation of an multidisciplinary neurofibromatosis centre (1).

REFERENCES

1. Huson S.M., Hughes R.A., *The Neurofibromatosis: a pathogenic and clinical overview*, Chapman & Medical Inc., London, 1994
2. Riccardi V.M., *Neurofibromatosis. Phenotype, natural history and pathogenesis*, 2nd edn., Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1992
3. Viskochil D. and Carey J.C., Nosological considerations of the neurofibromatosis, *J. Dermatol.*, 1992, 19, 873-880
4. Huson S.M., Compston D.A.S., Harper P.S., A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity, *J. Med. Genet.*, 1989, 26, 704-711
5. von Deimling A., Krone W., Menon A.G., Neurofibromatosis type 1: Pathology, clinical features and molecular genetics, *Brain Pathol.*, 1995, 5, 153-162
6. Shen M. H., Harper P.S., Upadhyaya M., Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1), *J. Med. Genet.*, 1996, 33, 2-17
7. Legius E., Marchuk D.A., Collins F.S., Glover T.W., Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma - supports a tumour suppressor gene hypothesis, *Nat. Genet.*, 1993, 3, 122-126
8. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference, *Neurofibromatosis*, 1987, 6, 1-7
9. Huson S.M., Compston D.A.S., Harper P.S., A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II Guidelines for genetic counselling, *J. Med. Genet.*, 1989, 26, 712-721.
10. Evans D.R.G., Huson S.M., Donnai D., Neary W., Blair V., Teare D., Newton V., Strachan T., Ramsden R., Harris R., A genetic study of type 2 neurofibromatosis in United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity, *J. Med. Genet.*, 1992, 29, 841-846
11. Roleau G.A., Merel P., Lutchman M., Sanson M., Zucman J., Marineau C., Hoang-Xuan K., *et al.*, Alteration in a new gene encoding a putative membrane organizing protein causes neurofibromatosis type 2, *Nature*, 1993, 363, 515-21
12. Wertelecki W., Rouleau G.A., Duane V., Buperneau M.D., Forehand L.W., Williams J.P., Haines J.L., Gusella J.D., Neurofibromatosis 2: Clinical and linkage studies of a large kindred, *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 278-283
13. Parry D.M., MacCollin M.M., Kaiser-Kupfer M.I., Polanski K., Nicholson H.S., Bolesta M., Eldridge R., Gusella J.F., Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities, *Am. J. Hum. Genet.*, 1996, 59, 529-539
14. Consensus Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference, *Acoustic Neuroma*, 1991, 94, 1-24
15. Mautner V.F., Lindenau M., Baser M.E., Hazim W., Tatagiba M., Haase W., Samii M., Wais R., Pulst S.M., The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2, *Neurosurgery*, 1996, 38(5), 880-885
16. Evans D.G., Neurofibromatosis, *Current Paediatrics*, 1992, 2, 83-85.
17. Evans D.G., Huson S.M., Donnai D., Neary W., Blair V., Newton V., Harris R., A clinical study of neurofibromatosis 2, *Q. J. Med.*, 1992, 84, 603-18
18. Parry D.M., EldridgeR., Kaiser-Kupfer M.I., Bouzas E.A., Pikus A., Patronas N., Neurofibromatosis 2 (NF2): Clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence of heterogeneity, *Am. J. Med. Genet.*, 1994, 52, 450-461.
19. Committee on genetics of the American Academy of Pediatrics, Health supervision for children with neurofibromatosis, *Pediatrics*, 1995, 23-27.

FLUOROCHINOLONELE. INTERACŢIUNI MEDICAMENTOASE

Georgeta Rusu, Gh. Dănilă
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie farmaceutică

FLUOROQUINOLONES. DRUG INTERACTIONS (Abstract): This review summarizes clinically relevant drug-drug interactions for fluoroquinolones: antiacids containing aluminum and magnesium salts, iron or zinc preparations, sucralfate, cimetidine, ranitidine, warfarina, cyclosporin, rifampin, oral contraceptive steroids, benzodiazepine, probenecid, beta-lactam antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, metronidazole, theophylline, caffeine.
Key words: METAL CATIONS, ANTIACIDS, METHYLXANTHINES, H_2-RECEPTOR ANTAGONISTS, NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.

Fluorochinolonele au o bună biodisponibilitate, atât la administrare parenterală, cât şi orală, ceea ce le conferă posibilitatea unei terapii succesive, aşa încât tratamentul intravenos (i.v.), în spital, poate fi continuat cu cel oral, în ambulator, cu acelaşi efect benefic.

Trebuie însă precizat că la pacienţii cărora li se administrează fluorochinolone concomitent cu alte medicamente pot apărea interacţiuni medicamentoase. Acestea pot fi cauzate de afinitatea cu receptori similari sau pot fi atribuite unor efecte antagoniste/agoniste.

Numeroasele studii întreprinse pentru elucidarea problemei interacţiunilor medicamentoase, în cazul fluorochinolonelor, au permis o sistematizare după cum urmează:

1. INTERACŢIUNI PE DURATA PROCESELOR DE ABSORBŢIE

Ionii metalici formează cu fluorochinolonele chelaţi la nivelul tractusului gastrointestinal, datorită prezenţei grupărilor carboxil din poziţia 3 a nucleului de bază al acestor chimioterapice şi grupării 4-oxo adiacente.

Complexele respective (cu Al^{3+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Zn^{2+}) nu mai pot fi absorbite şi de aceea biodisponibilitatea fluorochinolonelor scade (2,4,5). Menţionăm în context că *antiacidele* care conţin Mg^{2+}, Al^{3+} (ex. MAALOX având ca principii active hidroxid de magneziu şi hidroxid de aluminiu) trebuie administrate cu 6-24 ore înainte sau la 2-4 ore după ce s-a administrat ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina (enantiomerul S(-) al ofloxacinei) (2). Importanţa clinică a interacţiunii dintre fluorochinolone şi antiacide are o semnificaţie crescută. Neglijarea acestui aspect conduce la ineficienţa terapeutică a chimioterapicului fluorochinolonic. În plus este posibilă favorizarea pronunţată a selecţiei de germeni rezistenţi.

O scădere a biodisponibilităţii fluorochinolonelor are loc în cazul coadministrării lor cu preparate cu Fe^{2+} (ex. suspensie de fumarat feros: FERRONAT). S-a remarcat însă că administrarea simultană a ofloxacinei şi sulfatului feros (FERRO-GRADUMET) este însoţită de o reducere mult diminuată a biodisponibilităţii (2).

Coadministrarea fluorochinolonelor cu Zn^{2+} (ex. preparate multivitaminice/multiminerale) sau cu Bi^{3+} (ex. Bismuthi subsalicylas) determină o scădere uşoară a biodisponibilităţii (2).

O reducere semnificativă a biodisponibilităţii fluorochinolonelor are loc în cazul administrării acestora, simultan sau cu 2-6 ore după *sucralfat*: sare bazică de aluminiu a octasulfatului de zaharoză, medicament utilizat în ulcer gastric şi duodenal datorită formării unei pelicule cu proteinele ţesutului necrozat, asigurând astfel protecţia contra pepsinei, acidului clorhidric şi a acizilor biliari (2).

Există date care evidenţiază modificarea absorbţiei simultan cu *medicamente parasimpatolitice* (anticolinergice). Astfel, *N-butilscopolamina* care atenuează motilitatea gastrică determină scăderea absorbţiei fluorochinolonelor (cu ~ 50%), însoţită de scurtarea timpului, după care realizează concentraţia maximă (2,6).

Investigarea efectului *cărbunelui medicinal* asupra biodisponibilităţii fluorochinolonelor a evidenţiat că acesta poate absorbi în totalitate chimioterapicul din lumenul intestinal şi poate bloca reabsorbţia sa în fluxul sanguin, în cazul administrării pe cale i.v. a acestuia (2).

De remarcat că administrarea concomitentă a fluorochinolonelor cu *citostatice* în infecţii sistemice, la pacienţi cu afecţiuni tumorale (leucemie mieloidă acută, limfom nehodgkinian) nu determină modificări semnificative clinic, astfel încât nu este necesară modificarea posologiei fluorochinolonelor (2).

Există studii care demonstrează că efectul *alimentelor* asupra fluorochinolonelor nu are semnificaţie clinică. Excepţie face alimentaţia exclusiv lactată care determină o reducere a absorbţiei fluorochinolonelor cu 50% (influenţa Ca^{2+} din produsele lactate) (2).

2. INTERACŢIUNI CAUZATE DE ALTERĂRI ALE METABOLISMULUI

Se ştie că, într-o primă fază, toate medicamentele sunt metabolizate prin intermediul subclasei de izomeri CYP_3A_4, aparţinând sistemului enzimatic citocrom P-450 (2).

În mod frecvent, interacţiunile medicamentoase la nivel metabolic sunt cauzate de inhibarea sistemului microzomal hepatic care determină reducerea metabolismului la nivelul ficatului, rezultând o scădere a clearance-lui intrinsec al medicamentului.

Interacţiunile fluorochinolonelor cu *metilxantinele* au fost amplu studiate (2,4-6). Cercetări de dată recentă au scos în evidenţă faptul că la administrarea fluorochinolonelor este inhibată izoforma CYP_1A_1 a citocromului uman P-450.

Metilxantinele se metabolizează la nivelul ficatului în proporţie crescută: 85-90%. Teofilina (1,3-dimetilxantina) suferă o demetilare, transformându-se în 3-metilxantină şi 1-metilxantină, precum şi o 8-hidroxilare, conducând la acid 1,3-dimetiluric (2).

În cazul administrării concomitente cu fluorochinolonele, metaboliţii acestora intră în competiţie cu teofilina, respectiv cafeina, la nivelul sistemului oxidativ al microzomilor hepatici, are loc o interferare cu sistemul citocrom P-450, ceea ce duce la alterarea clearance-lui teofilinei şi cafeinei. Ca rezultat, apar efecte toxice ale metilxantinelor la nivelul sistemului nervos central (SNC) cauzate de deplasarea acidului gama-aminobutiric (GABA) de pe receptorii GABA în SNC. Acţiunea de inhibare a receptorilor GABA - activat va scădea şi ca rezultat se produce excitarea SNC, ceea ce, clinic, se remarcă prin crize epileptice, halucinaţii (2,6).

De semnalat că există diferenţe enorme între potenţialul inhibitor exercitat de diferite fluorochinolone în interacţiune cu metilxantinele (2). Astfel, s-a constatat că tratamentul concomitent cu enoxacină sau ciprofloxacină sau pefloxacină şi teofilină, respectiv, cafeină, determină scăderea clearance-lui compusului metilxantinic, semnalându-se variaţii semnificative interindividuale în privinţa efectelor adverse (2). În cazul coadministrării norfloxacinei cu teofilina s-a remarcat o reducere slabă a

clearance-lui derivatului metilxantinic; numai doze crescute de norfloxacină conduc la scăderea clearance-lui cafeinei (2).

S-a remarcat însă că administrarea simultană de ofloxacină, fleroxacină sau lomefloxacină, ori rufloxacină sau sparfoxacină precum şi de tosufloxacină cu teofilină, respectiv cafeină nu a dus la modificarea, relevantă clinic, a farmacocineticii compusului metilxantinic. Aceeaşi menţiune şi în cazul coadministrării *doxofilinei* (7-1,3-dioxolan-2-il-metil-teofilină), un derivat metilxantinic, bronhodilatator (2).

Spre deosebire de situaţia precedentă, *pentoxifilina* [1-(5-oxohexil)-teobromina] - un alt derivat metilxantinic - administrată simultan cu ciprofloxacina a demonstrat o pronunţată interacţiune, cu valori ridicate ale concentraţiei serice în pentoxifilină, conducând la cefalee care cedează la analgezice (2,4,7).

Investigaţiile privind impactul *fenazonei* asupra terapiei cu fluorochinolone au relevat o reducere a clearance-lui fenazonei la administrarea acesteia la 8-10 zile de tratament cu ciprofloxacină sau după o doză unică de enoxacină (2). (Menţionăm că fenazona este metabolizată de către două izoenzime diferite ale citocromului P-450).

În ceea ce priveşte interacţiunea fluorochinolonelor cu *fenitoina*, rezultatele sunt contradictorii. În timp ce unele date semnalau o modestă creştere a concentraţiei serice a fenitoinei administrate la epileptici simultan cu ciprofloxacina, altele remarcă o scădere marcată a nivelului plasmatic al fenitoinei la vârstnici (2).

Studiul interacţiunii fluorochinolonelor cu *antagonişti ai receptorilor H_2 histaminergici* evidenţiază o scădere a clearance-lui în cadrul administrării pefloxacinei sau fleroxacinei la 6 zile după tratament oral cu *cimetidină* (2,6,7). Pe de altă parte există date care demonstrează absenţa acţiunii *ranitidinei* cu ciprofloxacina, lomefloxacina, fleroxacinei. Excepţie prezintă enoxacina a cărei biodisponibilitate se reduce la 40% în prezenţa ranitidinei - fapt atribuit creşterii pH-ului gastric, ceea ce contribuie la scăderea absorbţiei enoxacinei (2).

Referitor la inhibitorii K^+/ Na^+/ adenozintrifosfatazei (K^+/ Na^+/ATP-azei) există date care exclud posibilitatea unei interacţiuni între *omeprazol* şi ciprofloxacină, ofloxacină, lomefloxacină (2). (Se ştie că omeprazolul - acest inhibitor ireversibil al pompei de potasiu acţionează ca inhibitor al izoenzimelor citocromului P-450).

Problema interacţiunii *warfarinei* cu fluorochinolone rămâne neelucidată. Deşi s-au semnalat unele cazuri ce ar sugera o posibilă interacţiune prin creşterea timpului de protrombină şi respectiv hemoragii, studii ample nu confirmă aceste date. Se recomandă o monitorizare a pacienţilor cărora li se administrează simultan cele două tipuri de medicamente (2).

La ora actuală este controversată problema interacţiunii *ciclosporinei* - imunosupresiv utilizat pentru prevenirea fenomenului de respingere în cazul transplantelor de organ şi fluorochinolone. Chiar dacă unii autori recomandă folosirea ciclosporinei cu ciprofloxacina, există date care atenţionează asupra nefrotoxicităţii apărute în astfel de situaţii (dar reacţia adversă este atribuită ca efect local, la nivelul rinichiului şi nu al alterării farmacocineticii ciclosporinei) (2). Rezultate recente sugerează categoric monitorizarea pacienţilor trataţi cu norfloxacină şi ciclosporină, dată fiind inhibarea clearance-lui metabolic al imunosupresivului de către fluorochinolone, pentru a se preveni nefrotoxicitatea (2). Despre ofloxacină, pefloxacină, nu sunt încă suficiente date, în acest sens.

În ceea ce priveşte *contraceptivele steroidice orale*, există date care sugerează o posibilă interacţiune cu fluorochinolonele. Se ştie că, după absorbţia din tractusul gastro-intestinal, contraceptivele steroide orale formează gluconide conjugate la nivelul ficatului şi se exercită pe cale biliară. În

lumenul intestinal enzimele hidrolizează conjugatele şi steroizii se reasbsorb, astfel încât nivelele plasmatice efective se menţin. Fluorochinolonele, fiind capabile să afecteze flora intestinală, pot afecta circulaţia enterohepatică a steroizilor, ceea ce poate conduce, implicit la eşuarea protecţiei pe care ar trebui să o confere contraceptivele, scăzând concentraţia plasmatică a acestora.

Cercetări recente au demonstrat însă că, nu are loc interferarea acţiunii ciprofloxacinei cu cea de inhibiţie a ovulaţiei de către contraceptivele ce conţin etinilestradiol; nu se cunosc date privind alte fluorochinolone (2).

Părerile contradictorii ale cercetătorilor referitoare la posibila interacţiune cu fluorochinolonele a *benzodiazepinelor* conduc la recomandarea monitorizării atente, la nivelul SNC, a pacienţilor trataţi simultan cu cele două tipuri de medicamente. Precizăm totuşi că literatura de specialitate nu semnalează modificări semnificative ale testelor psihometrice (memorie, vigilenţă) (2).

Ipoteza unei interacţiuni probabile are ca suport cunoaşterea metabolizării diazepamului - anxiolitic mult utilizat - care prin N-demetilare şi hidroxilare conduce la N-dimetil-diazepam şi 3-hidroxi-diazepam (*tenazepam*), excretate sub formă de glucuronide (2, 8).

3. ALTERĂRI ALE EXCREŢIEI RENALE

Studii farmacocinetice atestă faptul că multe fluorochinolone sunt excretate prin urină.

Există date referitoare la interacţiunile ciprofloxacinei, enoxacinei, fleroxacinei - posibil şi în cazul ofloxacinei şi lomefloxacinei, cu *probenecid* - inhibitor al transportului renal. Explicaţia rezidă în faptul că, având afinitate crescută pentru transportul anionilor, blochează secreţia activă a multor acizi organici (este şi cazul fluorochinolonelor), remarcându-se o scădere semnificativă a clearance-lui renal (2,6).

În ceea ce priveşte antibioticele, există date care demonstrează sinergism de acţiune a fluorochinolonelor cu *aminoglicozide*, cu *vancomycin*, cu *carbapeneme*, *cefalosporine* §2ţ. În cazul coadministrării lor cu fluorochinolonele se va ţine seama că cele două tipuri de medicamente se elimină şi pe cale renală, ceea ce le face concurente ca mesageri pentru transportul anionilor în tubii renali sau în alte ţesuturi.

Între fluorochinolone şi *cloramfenicol* sau *tetracicline* - antibiotice care potenţează antivitaminele K, s-a constatat antagonism de acţiune. Administrarea simultană se poate realiza numai în urma adaptării posologiei antivitaminelor K şi a unei stricte supravegheri a protrombinei (9).

Studiile întreprinse pentru elucidarea interacţiunii fluorochinolonelor cu ansamicine (*rifampicina*), recomandă monitorizarea pacienţilor cu risc, cărora li se administrează simultan cele două tipuri de medicamente pe o perioadă îndelungată (2).

4. INTERACŢIUNI FARMACODINAMICE

Există date care evidenţiază existenţa unei interacţiuni la nivelul receptorilor, ceea ce determină, fie o atenuare, fie o accentuare a efectului, funcţie de proprietăţile agoniste, respectiv, antagoniste ale medicamentelor asociate cu fluorochinolone.

În ceea ce priveşte *medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, de sinteză* (AINS) s-a semnalat că administrarea simultană de *fenbufen, felbinac, indometacin, piroxicam* sau acid difenil acetic (metabolit major al unor AINS) şi fluorochinolone determină efecte epileptice. În condiţii similare, acidul acetilo-salicilic nu are nici un efect (2). Investigarea interacţiunii AINS/fluorochinolone, in vitro, pe modele ce utilizează membrane sinaptice de creier de şoarece, şobolan şi neuroni de broască a demonstrat inhibarea GABA deplasat de pe

receptorii săi (1-3). Extrapolarea acestui rezultat la oameni este însă dificilă din cauza diferenţelor interspecii, în ceea ce priveşte receptorul pentru GABA ca şi faptului că pot exista diferenţe între pacienţi, privind predispoziţia pentru efecte neurologice (2).

Un studiu recent (2) pe voluntari normali precizează natura farmacodinamică a interacţiunii dintre AINS şi fluorochinolone, nesemnalându-se modificări în farmacocinetica pefloxacinei, ofloxacinei, la administrarea simultană cu ketoprofen (2).

În privinţa medicamentelor ce conţin *metronidazol* care se asociază cu fluorochinolonele spre a se asigura activitatea faţă de anaerobi, se recomandă monitorizarea pacienţilor supuşi unui tratament concomitent cu cele două tipuri de chimioterapice. Motivaţia este susţinută de unele efecte adverse la nivelul SNC: agitaţie, confuzii, dezorientare, mişcări involuntare, pronunţie neclară, chiar dacă studiile efectuate exclud ideea unei interacţiuni cu implicaţii farmacocinetice (3).

BIBLIOGRAFIE

1. Akahane K., Schiguchi M., Une T., Osada Y., *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 1989, 33 (10), 1704-1708.
2. Khulmann J., Schaefen H.G., Beermann D., cap.11, Clinical Pharmacology in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 127, *Quinolone Antibacterials*, Khulmann J., Dahoff A., Zeiler H.G., edit., Springler Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998, 357-378.
3. Kawakami J., Shimokawa M., Yamamoto K., Sawada J., Asanuma A., Yanogisawa K., Yga T., *Biolog. Pharmac. Bull.*, 1993, 17 (7), 726.
4. Leysen D.C., Haemers A., Patyn S.R., *Antimicrob. Agents and Chemotherapy,* 1989, 33 (1), 1-5.
5. Monk J.P., Campoli D.M., *Drugs*, 1987, 33 (7), 346-391.
6. Neu H.C., *Ciprofloxacin Clinical Monograph*, 1988, Adis Press, International Ltd., Manchester.
7. Neuman M., *Clinical Parmacokinetics*, 1988, 14, 96-121.
8. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1995.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

PROGRAM DE INSTRUIRE POST-UNIVERSITARĂ (PROJECT TRAINPHARM) ROLUL FARMACISTULUI ÎN PLANIFICAREA FAMILIALĂ ŞI A SĂNĂTĂŢII REPRODUCERII

În lunile noiembrie-decembrie 1999, ianuarie-februarie 2000 s-a desfăşurat la Iaşi programul de instruire „TrainPharm Project" realizat de Howard University-Pace Center din Washington D.C., SUA şi Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca în colaborare cu Facultatea de Farmacie şi Colegiul farmaciştilor din judeţul Iaşi.

Proiectul, finanţat de Agenţia americană pentru dezvoltare (USAID) s-a derulat sub coordonarea Dr. Peggy Berry şi Dr. farm. Rosalyn King din partea Universităţii Howard şi Prof.dr.farm. Marius Bojita din partea Universităţii „Iuliu Haţieganu".

Scopul proiectului este de a sprijini obiectivele strategice USAID/România „Îmbunătăţirea stării femeilor şi copiilor din

România" cu accent pe Sănătatea reproducerii şi Planificarea familială (eng. RH/FP), prin creşterea accesului şi utilizării serviciilor de asistenţă primară de sănătate USAID sprijină materialul şi organizatoric o serie de programe în care sunt implicate numeroase instituţii şi organisme: M.S., MEN, MMPS, DSP, SECS, Colegiul Medicilor, Colegiul Farmaciştilor, Universităţile din ţară; Howard University, Hoppkins University, Menagement Sciences for Health, Policy Project din SUA, în scopul perfecţionării profesionale a medicilor şi farmaciştilor, dezvoltării serviciilor de sănătate pentru femei, asigurarea de servicii competente în domeniu.

Proiectul s-a desfăşurat concomitent în judeţele Cluj, Iaşi şi Constanţa şi a avut ca scop instruirea unui număr de 300 farmacişti (120 în Cluj, 100 în Iaşi şi 80 în Constanţa) prin intermediul a 20 instructori care în prealabil au participat la workshop-urile de instruire din iulie/Cluj-Napoca şi octombrie/Alba Iulia.

Obiectivele urmărite au fost elaborarea şi conducerea procesului de instruire pentru farmacişti, urmând ca aceştia să dobândească cunoştinţe, informaţii şi deprinderi actuale şi relevante în domeniul asistenţei primare de sănătate (ASP). S-a pus accent pe serviciile de sănătate adresate femeilor, consiliere privind planificarea familială, utilizarea raţională şi informată a contraceptivelor, probleme de marketing.

TrainPharm Project s-a bucurat de un real succes în rândul farmaciştilor participanţi din judeţul Iaşi care au subliniat noutatea acestui curs în pregătirea post universitară.

Materialele documentare puse la dispoziţie, abordarea succintă şi logică a tematicii cursului de către instructori, atmosfera de lucru interactivă în care au fost discutate noţiuni fundamentale de contracepţie şi planificare familială, de intercomunicare cu pacientul, de marketing, au contribuit la creşterea competenţei şi profesionalismului farmaciştilor instruiţi prin „TrainPharm Project".

Aceştia au apreciat că rezultatele directe ale cursului au constat într-o completă şi informată consiliere a pacienţilor nu numai în ceea ce priveşte contracepţia corectă dar şi asupra beneficiilor obţinute prin spaţierea sarcinilor.

Consilierea pacienţilor, îndrumarea lor, atunci când este necesar, către medicul specialist şi colaborarea continuă farmacist-medic au ca scop scăderea progresivă a numărului avorturilor cauză majoră a mortalităţii materne, diagnosticarea precoce a cancerului genito-mamar precum şi riscul îmbolnăvirilor cu BTS/SIDA .

Participanţii au solicitat continuarea şi extinderea proiectului şi în alte judeţe ale ţării, realizându-se astfel o instruire continuă şi susţinută în scopul creşterii rolului farmacistului în asistenţa primară de sănătate.

Farm.dr. Ileana Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

EMERGENŢA BOLILOR TRANSMISIBILE, PROCES ÎN CONTINUĂ EVOLUŢIE - UN NOU TIP DE MENINGOENCEFALITĂ CU ETIOLOGIE VIRALĂ

A.Ivan*, L.L. Indrei**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina de Epidemiologie
**Disciplina de Igienă

EMERGENCE OF TRANSMISSIBLE DISORDERS, AN CONTINUOUS PROCESS - A NEW TYPE OF VIRAL MENINGOENCEPHALITIS (Abstract): In the interval 1994-1999, in Australia, Malaysia and Singapore, epizootic and epidemiological episodes of meningoencephalitis and severe acute respiratory syndromes were reported. Highly lethal in horses, swines and humans, the episodes were proved to be caused by the "new" viruses *Hendra* (HeV) and *Nipah* (NiV). At the same time three "new" viral agents have been isolated: *Lyssavirus, Menanglevirus and Tupaia paramyxovirus*. The intense contemporany circulation of people, animals and food products together with changes in human ecosystem favor new relations between humans and the "natural reservoirs" of biologic agents with a pathogenic potential for domestic and peridomestic animals and humans. **Key words:** INFECTIOUS DISEASES, VIRAL MENINGOENCEPHALITIS, NEW VIRUSES.

INTRODUCERE

Înainte de anii '70, eforturile în domeniul protecţiei sănătăţii s-au îndreptat spre bolile transmisibile, permiţând eradicarea variolei în anii 1977 şi pregătind acelaşi final pentru poliomielită (14).

Succesele obţinute în prevenţia şi combaterea bolilor transmisibile, urmare a utilizării antibioticelor, substanţelor de sinteză chimică şi cu o eficienţă deosebită, a unei game tot mai largi de vaccinuri, au creat falsa senzaţie că aceste maladii au fost aduse sub control.

Emergenţa infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi reemergenţa unor boli între care şi tuberculoza, a adus, din nou, în atenţie riscurile pentru sănătate reprezentate de bolile transmisibile, care continuă, la nivel mondial să producă anual, decesul a peste 17 milioane de oameni (fig. 1).

Ultimele două decenii au fost marcate de tendinţa spre emergenţă şi reemergenţă a multor maladii transmisibile, care, aşa cum arăta recent, dr. David Heymann, director executiv pentru bolile transmisibile la OMS, dacă această tendinţă se menţine şi dacă nivelul nostru de reacţie rămâne acelaşi, vom pierde curând capacitatea de a putea frâna răspândirea lor internaţională.

În acelaşi context, Dr. Gro Harlem Brundlandt, director general al OMS, menţiona: *Istoria ne va judeca dacă lupta noastră împotriva bolilor infecţioase va eşua, acum, la începutul unui nou mileniu. Este în joc securitatea naţională şi creşterea economică. În curând va fi prea târziu pentru a proteja populaţia faţă de acest risc.*

În memorandumul OMS (14), elaborat în anul 1995, se menţionau factorii care influenţează emergenţa şi reemergenţa maladiilor infecţioase, incluzând între aceştia: transformările sociale cu impact nesanogen pentru populaţie; evoluţia nefavorabilă a condiţiilor mediului înconjurător, dezvoltarea haotică a sistemelor de îngrijire pentru

sănătate; influenţa noilor metode de tratament; diversificarea condiţiilor cu risc în domeniul alimentaţiei; intensitatea voiajului internaţional care creşte cu 50%, în fiecare deceniu; modificarea greşită a priorităţilor pentru promovarea sănătăţii în detrimentul prevenţiei; reducerea preocupărilor, prin programe, în ce priveşte protecţia sănătăţii populaţionale; insuficienţa programelor de supraveghere epidemiologică; afectarea capacităţilor mondiale de recunoaştere, prevenţie şi combatere a bolilor emergente.

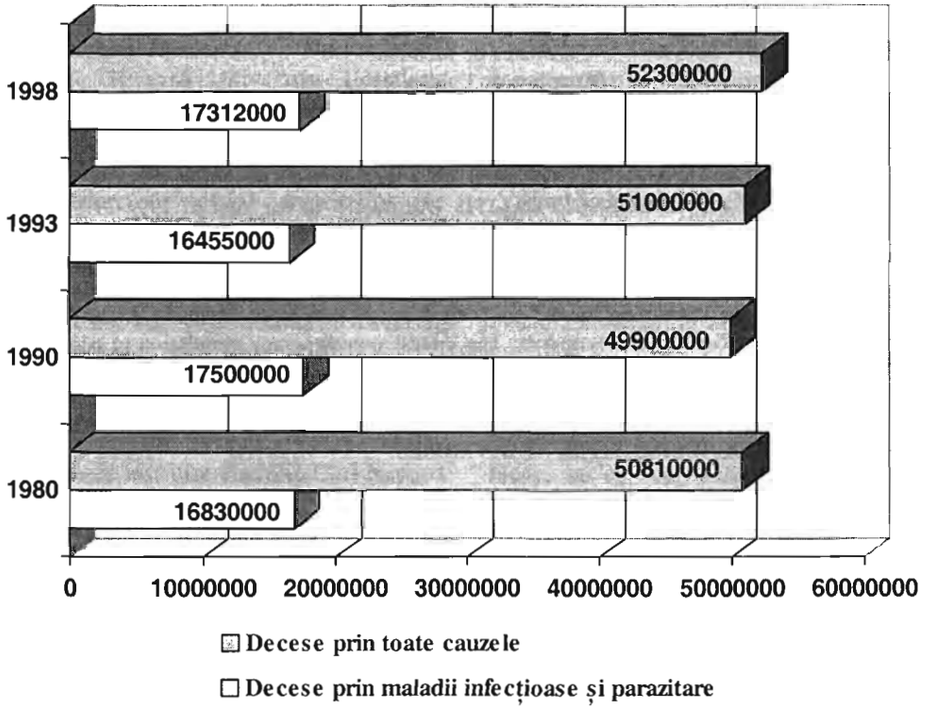

Fig. 1. Evoluţia mondială a deceselor cauzate de maladiile infecţioase şi parazitare comparativ cu mortalitatea prin toate cauzele

În documentele sale, OMS (14) a stabilit obiectivele prioritare în lupta de contracarare a riscurilor la nivel mondial, induse de fenomenul, în continuă evoluţie, a emergenţei şi reemergenţei unor boli transmisibile.

Cele mai importante obiective se consideră a fi:

- revitalizarea programelor de supraveghere epidemiologică, mondială, pentru bolile transmisibile;
- dezvoltarea structurilor internaţionale necesare recunoaşterii, raportării şi combaterii bolilor emergente;
- elaborarea unor programe pentru cercetări multidisciplinare, direcţionate pe problematica riscului emergenţei unor boli transmisibile;
- întărirea capacităţii internaţionale de asigurare a prevenţiei şi combaterii bolilor transmisibile.

În direcţia susţinerii obiectivelor OMS, s-a orientat şi problematica celei de-a 51-a Adunare a Sănătăţii care a avut loc la Geneva, în anul 1998, când s-a actualizat şi deviza: *Sănătate pentru toţi ... în secolul XXI.*

Pericolul mondial al emergenţei bolilor transmisibile a fost menţionat şi la al IX-lea Congres European de Microbiologie clinică şi Boli infecţioase (Berlin 1999), considerându-se că acestea constituie ***ameninţări grave pentru umanitate***. De asemenea, în cadrul celei de-a XXXIX-a Conferinţe privind agenţii microbieni şi chimioterapia (San Francisco, 1999) s-a menţionat că: ***noile virusuri ascund pericole nebănuite*** iar la Birmingham, în 1999, la al XXI-lea Congres Internaţional de Chimioterapie, s-au luat în discuţie problemele emergenţei şi reemergenţei unor boli cauzate de agenţi biologici rezistenţi la produsele utilizate pentru prevenţie şi/sau terapie.

În acest context, ne vom referi doar la unele virusuri ***noi*** implicate în producerea de îmbolnăviri grave, la animale şi oameni (1).

Astfel, numai în perioada 1994-1999, în Australia, au fost identificate şi studiate din punct de vedere virusologic, serologic, epizootologic, epidemiologic şi clinic virusurile: *Hendra* (HeV), cu varianta malaeziano-singaporeză denumită *Nipah* (NiV), un *Lyssavirus*, un *Menanglevirus* şi *Tupaia paramyxovirus*.

SCURT ISTORIC

În Australia, în luna septembrie 1994, în suburbia Hendra a oraşului Brisbane, au fost semnalate afecţiuni supraacute ale aparatului respirator, la cabaline, cu o letalitate de 50-80% şi, concomitent, manifestări predominant sub formă de meningoencefalită, la îngrijitori, cu o letalitate de 48% (2, 6, 8).

Un episod similar, dar de mai mică amploare epizootologică şi epidemiologică, s-a semnalat în anul 1995, într-o localitate situată la 1000 km. de ***focarul primar***, iar în 1999, într-o altă aşezare, aparţinând, ca şi celelalte, departamentului Queensland (7).

În 1997, în Malaysia s-au înregistrat decese la cabaline, printr-o afecţiune necunoscută, pentru ca în anul 1998 şi 1999 să se raporteze, îndeosebi în localitatea Ipah, 229 îmbolnăviri cu o letalitate de 48%, prin ***encefalita febrilă*** sau sindrom de insuficienţă acută respiratorie (8, 17).

În aceeaşi perioadă, în Singapore, s-au produs 9 îmbolnăviri cu un deces printr-o maladie similară cu cea din Malaysia vecină.

La început, s-a creat confuzia cu encefalita japoneză, endemică în zonă, dar observaţiile epidemiologice au evidenţiat că evoluează o ***maladie nouă***, care afecta îngrijitorii de porci, lucrătorii din abatoarele pentru aceste animale, transportatorii şi ostaşii care au participat la sacrificarea porcinelor şi instituirea carantinei.

Toţi aceştia erau adulţi şi, în general, vaccinaţi antiencefalită japoneză (4, 16).

DATE VIRUSOLOGICE, EPIZOOTOLOGICE ŞI EPIDEMIOLOGICE

Secvenţionarea genetică a identificat un virus nou, de tip ARN, cu caracteristici care au permis stabilirea unui ordin denumit *Mononegavirales*, inclus în subfamilia *Paramyxovirinae*, familia *Paramyxoviridae* (1, 9, 12).

Investigaţiile epizootologice, epidemiologice şi de laborator, au stabilit că HeV are ca sursă naturală liliacul de fructe (vulpea zburătoare - *Pteropus polycephalus*) care se găseşte în Australia şi Papua - Noua Guinee.

S-a constatat, de asemenea, că omul riscă să se infecteze prin intermediul liliacului purtător sănătos de HeV (42% în loturile studiate) şi de la cabalinele şi porcinele cu sindrom bronhopulmonar (8, 9).

Sursele pot disemina HeV prin urină, posibil şi prin produsele de avort şi lichidele de reproducere (14).

Experimental, HeV a fost transmis şi prin lichidul oral al cailor infectaţi, iar infecţia cu evoluţie severă se poate produce la cai, pisici, cobai iar forma subclinică, la lilieci şi iepuri. Infecţia nu a putut fi reprodusă la câini, şobolani, şoareci, pui de găină.

La oamenii şi porcii decedaţi s-a izolat, din creier, rinichi şi pulmon, un virus tip Hendra, dar deosebit de acesta, motiv pentru care a fost denumit *Nipah* (NiV), după

localitatea malaysiană Ipah, unde s-a semnalat primul caz de îmbolnăvire.

Investigaţiile de laborator, folosind tehnica ELISA, testul imunoperoxidazei şi cel imunohistochimic pentru evidenţierea antigenului viral în leziunile tisulare, decelarea anticorpilor specifici prin reacţia de neutralizare, imunoinfluorescenţa, microscopia electronică şi izolarea virusului din creier şi pulmon au stabilit caracteristicile celor două virusuri, HeV şi NiV, confirmate în laboratoare de prestigiu, inclusiv la The Centre Diseases Control, Atlanta, Georgia, USA.

În anii 1996-1997, a fost izolat, de la liliacul de fructe şi de la cel insectivor, un virus ***nou*** inclus în familia *Raptoviridae* denumit *Australian Bat Lyssavirus* (ABLV) responsabil de deces la oameni, prin encefalite de tip rabic, cunoscând că în Australia nu există rabie clasică.

Un alt virus ***nou*** izolat, de asemenea, de la lilieci, care produce îmbolnăviri severe, de tip gripal, la porcine şi la îngrijitorii acestora, a fost denumit *Menanglevirus*.

În sfârşit, în împrejurimile oraşului Bangkok s-a izolat de la scorpion (*Tupaia belangeri*) un virus, înrudit cu HeV, denumit *Tupaia paramyxovirus* (11).

CONCLUZII

Se poate constata, că într-o perioadă relativ scurtă de timp şi într-o anumită arie geografică, s-au identificat agenţi virali ***noi***, cu potenţial ridicat de a produce îmbolnăviri severe, cu letalitate ridicată, la om şi animalele utile acestuia.

Brasajul contemporan intens, al oamenilor, animalelor şi produselor alimentare, concomitent cu modificările produse în ecosistemul uman, favorizează crearea de noi relaţii dintre om şi ***rezervoarele naturale*** de agenţi biologici, potenţial patogeni pentru animalele domestice, peridomestice şi om.

Pasajul, în cazul de faţă a unor virusuri de la gazda naturală la porcine, cabaline ş.a. induce restructurări genetice şi astfel acestea se comportă ca agenţi noi, cu virulenţă crescută, faţă de organisme care nu au protecţie imunologică specifică.

Îmbolnăvirile, complicaţiile şi letalitatea cu valori ridicate, la oameni şi animale, determină pierderi economice importante şi impun noi eforturi pentru prevenţie, inclusiv prepararea de ***vaccinuri candidate*** apelând la tehnologii moderne, eficiente dar costisitoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Halpin K., Young P.L., Fdield H. *et al.*: Newly discovered viruses of flying, *Vet. Microbiol.*, 1999, 68, 1-2, 83-87.
2. Hooper P.T., Gould A.R., Russell G.M. *et al.*, The retrospective diagnosis of a second outbreack of equine morbillivirus infection, *Australian Vet. J.*, 1996, 74, 244-245.
3. Lee K.E., Ulmapathi T., Tan C.B., The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus, *Ann. Neurol.*, 1999, 46, 3, 428-432.
4. Lim C.C., Sitoh Y.Y., Lee K.E., *et al.*, Meningoencephalitis caused by a novel paramyxovirus : an advances MRI case report in an emerging disease, *Singapore Med. J.*, 1999, 40, 5, 356-358.
5. Ling A.E., Lessons to be learnt from the Nipah virus outbreak in Singapore, *Singapore Med. J.*; 1999, 40, 5, 331-332.
6. Philbey A.W., Kirkland P.D., Ross A.D., An apparently new virus (family *Paramyxoviridae*) infectious for pigs, humans and fruit bats, *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, 4, 269-271.
7. Rogers R.J., Douglas I.C., Baldock F.C., Investigation of a second focus of equine morbillivirus infection in coastal Queensland, *Australian Vet. J.*, 1996, 74, 243-244.
8. Selvey L.A., Wells R.M., McCormack J.G., Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus, *Med. J. Australia*, 1995, 162, 642-645.

9. Selvey L., Taylor R., Arklay A., *et al.*, Screening of bat carrers for antibodies to equine morbillivirus, *Comm. Dis. Intelligence*, 1996, 20, 477-478.
10. Tambyah P.A., The Nipah virus outbreak – a reminder, *Singapore Med. J.*, 1999, 40, 5, 329-330.
11. Tidona C.A., Kurz H.W., Gelderblam H.R., Darai G., Isolation and molecular characterisation of a novel cytopathogenic paramyxovirus from three shrews, *Virology*, 1999, 258, 2, 425-434.
12. Yu M., Hansson E., Shiell B., Michalski W., Eaton B.T. et al., Sequence analysis of the Hendra virus nucleoprotein gene : comparison with other members of the subfamily *Paramyxovirinae*, *J. Gen. Virol.*, 1998, 79, 1775-1780.
13. Williamson M.M., Hooper P.T., Selleck P.W., Transmission studies of Hendra virus (equine morbillivirus) in fruit bats, horses and cats, *Australian Vet. J.*, 1998, 76, 813-818.
14. ***, Maladies infectieuses emergentes : Memorandum d'une reunion de l'OMS, *Bull. OMS*, 1995, 73, 1, 21-27.
15. ***, CDC Prevention Outbreak of Hendra-like virus - Malaysia and Singapore, 1998-1999, *JAMA*, 1999, 281, 19, 1787-1788.
16. ***, Outbreak of Nipah virus - Malaysia and Singapore 1999, *MMWR*, 1999, 48, 16, 335-337.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

SIMPOZION
ASPECTE ACTUALE PRIVIND CALITATEA ALIMENTULUI

Seria manifestărilor ştiinţifice pe tema calităţii alimentului a ajuns la cea de a treia ediţie. În data de 29 octombrie 1999, Disciplina de Chimie sanitară-Igienă a Facultăţii de Farmacie, UMF „Gr.T. Popa" Iaşi, a organizat cel de al treilea simpozion pe această temă.

La simpozion au participat specialişti în domeniul calităţii alimentului şi alimentaţiei (farmacişti, medici, biologi, chimişti) din cadrul Facultăţii de Farmacie, Facultăţii de Medicină, Direcţiei de Sănătate Publică şi Institutul de Sănătate Publică din Iaşi.

Lucrările prezentate sub formă de conferinţe, de comunicări orale şi comunicări poster au abordat subiecte de larg interes pentru aprecierea calităţii alimentelor :

- influenţa utilizării microundelor şi radiaţiilor ionizante asupra calităţii alimentelor ;
- poluarea chimică (pesticide, metale grele, antibiotice) a alimentului ;
- corelaţia dintre aportul iodat prin alimente şi volumul tiroidian ;
- calitatea nutritivă şi igienică a unor grupe de alimente în judeţele Moldovei.

În cadrul manifestării a avut loc masa rotundă **Berea ca aliment**. În intervenţii deosebit de documentate prof. dr. O. C. Mungiu şi şef lucrări dr. Carmen Vulpoi au evidenţiat virtuţile nutritive şi terapeutice ale unor compuşi naturali prezenţi în bere. Inginer Vifor Verşescu, secretarul general al Asociaţiei Producătorilor de Bere din România a subliniat avantajele creşterii consumului de bere de către populaţie în detrimentul băuturilor puternic alcoolizate. Domnia sa a apreciat că gradul de civilizaţie al unei ţări poate fi asociat cu consumul de bere al populaţiei.

Prof.dr. Rodica Cuciureanu

NOUTATE

PROCENTAJUL HEMATIILOR HIPOCROME - UN NOU MARKER DE URMĂRIRE AL RĂSPUNSULUI TERAPIEI CU FIER ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ TERMINALĂ

Absenţa răspunsului sau rezistenţa la eritropoetina recombinantă (rHuEPO) în tratamentul anemiei renale este cel mai adesea datorată deficienţei de Fe. Lipsa unui marker fidel al disponibilităţii Fe pentru eritropoeză la pacienţii trataţi cu rHuEPO este un obstacol major în evaluarea deficienţei de Fe. În scop diagnostic, până în prezent, se utilizează feritina serică, saturaţia transferinei şi procentul globulelor roşii (Gr) *hipocrome*.Măsurarea depozitelor de Fe la pacienţii hemodializaţi a stârnit numeroase controverse. Fe-ul seric, transferina şi saturaţia transferinei prezintă o marcată variaţie diurnă şi o mică specificitate pentru diagnosticul deficienţei de Fe la aceşti pacienţi. Feritina serică reflectă depozitele de Fe din sistemul reticulo-endotelial, dar este şi un reactant de fază acută, crescând în numeroase inflamaţii / infecţii. O valoare scăzută indică o deficienţă absolută de Fe dar o valoare normală sau crescută poate fi expresia unei deficienţe funcţionale a Fe, în care eritropoeza se produce prea rapid pentru a permite mobilizarea depozitelor de Fe. La subiecţii cu insuficienţă renală, pragul feritinei serice care defineşte deficienţa de Fe a fost stabilit la un nivel mai mare decît la cei normali şi anume: 50-100mg/l. Tehnologia automată modernă permite măsurarea concentraţiei individuale a Hb din Gr (CHEM) şi aprecierea procentuală a numărului de celule cu CHEM scăzut (< 28g%). S-a raportat deja că acest procent este un indicator util al deficienţei funcţionale a Fe la pacienţii hemodializaţi, limita superioară a normalului fiind 2,5% valorile peste 10% o deficienţă importantă de Fe. S-a demosntrat că administrarea rHu-EPO fără suplimentare de Fe creşte procentul Gr hipocrome, fenomen reversibil după administrarea intravenoasă (i.v.) a Fe. La pacienţii dializaţi şi cu un nivel al Hb bine menţinut (> 10g/dl), tratamentul cu Fe i.v. a permis o scădere a dozei de rHuEPO, cu menţinerea unui CHEM normal. Reducerea dozei rHuEPO a fost proporţională cu procentul Gr hipocrome. Este adevărat că nu toţi subiecţii cu deficit de Fe răspund la tratamentul cu Fe i.v., dar procentul de Gr hipocrome este un bun predictor al acestui răspuns la pacienţii hemodializaţi şi cu feritina serică scăzută. Acest test poate fi util şi în direcţionarea terapiei cu Fe la pacienţii cu potenţial benefic maxim. (Jones CH, Richardson D, Ayers S, et. al, Percentage hypocromic red cells and the response to intravenous iron therapy in anemic hemodialysis patients, *Nephrol. Dial. Transpl.*, 1999, 13, 2873-2876)

Cristina Gavrilovici

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

ARTICOLE ORIGINALE

TOXOPLASMOZA COPILULUI ÎN ACTUALITATE

Stela Goţia, Alina Murgu, C. Ailioaie, Aurica Rugină, Luminiţa Brădăţan, R. Russu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II a Pediatrie

TOXOPLASMOSIS TODAY (Abstract): The comparative study of two groups of children suffering from gained or congenital toxoplasmosis, being in hospital during two different decades (1979-1985 - 39 children and 1991-1997 - 117 children) proved: the fact that atypic or subclinic manifestations of the gained toxoplasmosis (54%) draws our attention to the systematic research of the infection with Toxoplasma gondii, especially at the groups with increased risk now that the frequency of the diseases generating imunodeficiency; the increased frequency of congenital toxoplasmossis (5% in the first group, 8% in the second group) and especially of the invalidating of screening tests to the pregnant women; the therapeutic arsenal limited by the rate price/toxicity/medical resistence, must be individualized for each case, taking into account the increased number of other associated diseases (chronic hepatitis B 7%, TB 17%, HIV infection 5%); Rovamycine treatment at the second group had similar results to those obtained by administrating Pirimetamine - Trimetoprim to the children from the first group. **Key words:** TOXOPLSMOSIS, CHILDREN, RISCK FACTORS

Incidenţa crescută a formelor subclinice de boală, evaluată în prezent la 20-50% (21), polimorfismul simptomatologic (atât pentru forma congenitală cât şi pentru cea dobândită), lipsa screeningului la femeia gravidă, creează dificultăţi în diagnosticarea precoce a toxoplasmozei, diagnosticul pozitiv fiind adesea relevat tardiv de sechele grave.

OBIECTIVUL LUCRĂRII

Constă în studiul comparativ al toxoplasmozei în totalul copiilor spitalizaţi în două perioade (1979-1985; 1991-1997), privind incidenţa manifestărilor clinico-biologice şi rezultatele terapeutice, urmărindu-se obţinerea unor concluzii cu aplicabilitate în practica medicală curentă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Loturile de studiu au cuprins copii spitalizaţi în două perioade diferite, în Clinica a II-a Pediatrie Iaşi, diagnosticaţi cu toxoplasmoză congenitală sau dobândită:

- Lotul I: 39 copii spitalizaţi în perioada 1979 - 1985;
- Lotul II: 117 copii spitalizaţi în perioada 1991 - 1997;

Protocolul de studiu a cuprins:

- Date civile (vârstă, sex, mediu de proveniență)
- Date de anamneză privind posibile căi de transmisie (consum de carne insuficient prelucrată termic, mama infectată, transfuzii de sânge);
- Tablou clinic/patologie asociată;
- Profil terapeutic.

Diagnosticul etiologic a fost stabilit la pacienţii lotului I prin reacţiile clasice de determinare a nivelului global al anticorpilor specifici, fără diferenţiere de tip: reacţia Sabin Feldman dye test şi reacţia de imunoflurescenţă indirectă/ RFC iar pentru cei din lotul II prin tehnica ELISA pentru IgG/ IgM specifici.

Dovedirea formelor congenitale s-a făcut prin cercetarea anticorpilor specifici atât la mamă cât şi la copil (15).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Raportându-ne la totalul copiilor spitalizaţi pe an se remarcă o creştere a incidenţei bolii în ultima perioadă 1991-1997 (lot II-117 copii) reprezentînd 0,5% pe an faţă de perioada 1979-1985 (lot I - 39 copii) 0,2% pe an.

Forma congenitală de boală, diagnosticată la vârsta 0-1 an a fost preponderentă la lotul II (8%), faţă de lotul I (5%) (fig. 1), fiind dovedită prin evidenţierea unui titru ridicat de Ac.IgM specifici la sugar. Riscul transmiterii infecţiei la sugar de către mama infectată este corelat cu momentul infectării gravidei şi trebuie apreciat diferit faţă de riscul de boală congenitală al acestuia (2l) - tabel I. Se ştie că Ac IgM/IgA materni nu trec bariera placentară ci numai cei de tip IgG, încât diagnosticul pozitiv de infecţie congenitală cu Toxoplasma gondii se va susţine prin prezenţa IgM (ELISA - sensibilitate 70%) în luna I de viaţă.

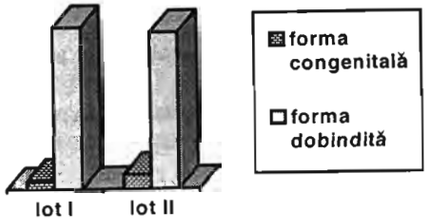

Fig. 1. Incidenţa toxoplasmozei congenitale

TABELUL I

Incidenţa procentuală a simptomelor clinice în toxoplasmoza congenitală

Simptome clinice	%	Feldman - 1969 *
Sindrom convulsiv	15	40
Hidrocefalie	11,4	25
Microcefalie	8	20
Retard psihomotor	21	45
Strabism	18	-
Chorioretinita	16	95

* Pediatric Neurology-second ed., Kenneth F. Swaimam, 1994.

Absenţa acestor Ac în prezenţa IgG materni certifică absenţa infecţiei congenitale, necesitând reevaluări seriate.

Factorii cu rol în alterarea statusului imun feto-placentar s-au constituit în elemente de risc pentru forma congenitală de boală:

- prematuritate = 8% lot I, faţă de 10% conform datelor de literatură (21) (fig.2a).
- dismaturitatea = 6% lot I, comparativ cu 2,7 % după alţi autori (21) (fig.2b).

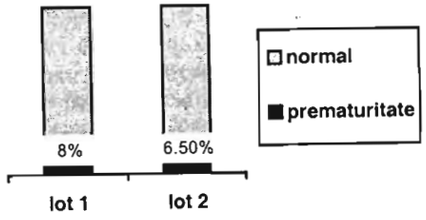

Fig. 2a. Prematuritate

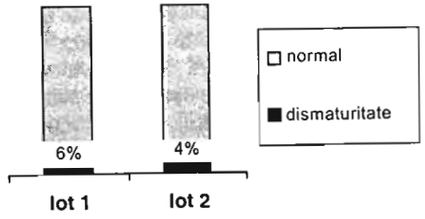

Fig. 2b. Dismaturitate

Statusul imun corelat cu factorii de risc pot influenţa debutul şi tabloul clinic al formei congenitale de boală (21). Astfel nou născutul prematur poate dezvolta forma cu debut tardiv, pe când nou născutul la termen, dezvoltă frecvent forma subclinică de boală, descoperită uneori tardiv în faza sechelară.

Forma dobândită, cu distribuţie relativ similară pe ambele loturi, a avut o incidenţă crescută la copilul mai mare de 6 ani (65%) în marea majoritate a cazurilor cu anamneză pozitivă privind consumul de carne insuficient prelucrată termic. (fig. 3).

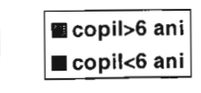

Fig. 3. Incidenţa formei dobândite

Repartiţia pe sexe indică în ambele forme de boală pe loturile studiate o predominanţă a sexului masculin (58%) deşi literatura nu menţionează date exacte în acest sens. (fig. 4).

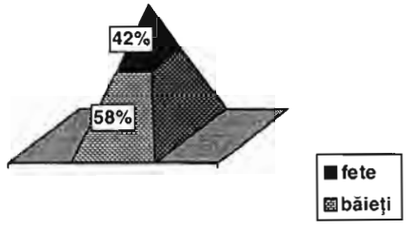

Fig. 4. Repartiţia pe sexe în toxoplasmoză

Studiul condiţiilor socio-economice a evidenţiat preponderenţa copiilor din mediul rural (55%) şi a celor din familii cu nivel socio-economic precar (21%) (fig. 5).

Fig. 5. Mediul de proveniență

Căi posibile de infectare(anamnestic):

- mama infectată (forma congenitală) lot I - 2%, lot II - 3,5%
- consum de carne insuficient prelucrată termic lot II - 10%
- transfuzii(la pacienţii cu hepatită B, infecţie HIV) lot I - 3%. lot II - 5%

Nu au fost înregistrate diferenţe semnificative a manifestărilor clinice pe cele două loturi (tabelele I, II).

TABELUL II

Incidenţa simptomelor clinice *în toxoplasmoza dobîndită*

Simptome clinice	%
Adenopatie submandibulară sau laterocervicală	54
Hepato-splenomegalie	12
Febră	10,7
Vărsături	15

În ambele decade, spitalizarea a fost determinată de alte afecţiuni, toxoplasmoza fiind cercetată în cadrul diagnosticului diferenţial.

Impactul infecţiei intrauterine cu Toxoplasma gondii asupra S.N.C. foetal are drept consecinţă producerea leziunilor structurale cerebrale şi/sau encefalitei foetale, cu grade variate de severitate, responsabile de apariţia *sindromului convulsiv* (15 % cazuri - tabel I) (21). Pe de altă parte infecţia cu Toxoplasma gondii netratată poate agrava evoluţia unei epilepsii preexistente (3% cazuri tabel III) cu alterarea de tip comiţial a traseului EEG. La tabloul clinic cunoscut, în forma congenitală de boală, alături de confirmarea serologică, s-au asociat 3 cazuri de malformaţii de cord (tabel III), dificil de interpretat în absenţa unor informaţii legate de acest aspect. Deşi nu sunt date certe privind interrelaţia malformaţiilor de cord-infecţie toxoplasmozică la gravidă, Guerot şi colab. (9) descriu pericardita la aceşti bolnavi, incidenţa fiind crescută la cei imunodeprimaţi.

TABELUL III

Structura patologiei asociate toxoplasmozei

	%
Hepatita cronică B	13
Artrita cronica juvenilă	11
Diabet zaharat	8
Epilepsie grand mal	3
Malformaţii cord (DSA/DSV)	3

În forma dobândită de boală, Montoya (18), descrie miocardita şi polimiozita. Apariţia manifestărilor miozitice este corelată cu prezenţa chiştilor parazitului în muşchiul scheletic, realizând histologic leziuni inflamatorii şi de degenerare/ atrofie a fibrei musculare. Prezentăm din lotul II cazul bolnavei M.E., sex feminin, 12 ani, clinic: mialgii, artralgii, adenopatie submandibulară, Ac. toxoplasmă IgG pozitivi, EMG - traseu microvoltat tip suferinţă miogenă, biopsie musculară: infiltrat limfoplasmocitar şi leziuni de atrofie a fibrelor musculare; diagnostic pozitiv - toxoplasmoză dobândită; tratament - Rovamicină 6 săptămâni; evoluţie - remisiune clinică, histologică, imunologică; prognostic tardiv favorabil.

Pe lotul studiat s-au asociat cu incidenţă variabilă alte parazitoze : lambliaza (25%), ascaridioza (16%), trichocephaloza (3%), oxiuroza (17%), mărturie a unui status socio-economic precar şi a perturbărilor imune corelate cu deficienţele nutriţionale.

Datele obţinute confirmă raportări anterioare privind incidenţa crescută a coinfecţiei cu Toxoplasma gondii a organismelor cu imunosupresie dobândită prin infecţii cu virusuri lente (25). Este cunoscută evoluţia cu determinări cerebrale a toxoplasmozei dobândite la infectaţii HIV (5), aspect neînregistrat în loturile cercetate. Encefalita în aceste cazuri ar putea fi iniţiată de introducerea terapiei imunosupresive cu rol în reactivarea unei infecţii cronice preexistente (2l).

Coinfecţia cu Toxoplasma gondii a fost depistată în următoarele situaţii patologice: hepatită cu virus B (7%), infecţie TBC: (17,4%), infecţie HIV: (5% - lot II). Afecţiunile asociate toxoplasmozei pot modifica tabloul biologic caracteristic formei evolutive de boală. În cazurile sechelare, titrul crescut al Ac. specifici de tip IgG (ELISA) rămâne singurul criteriu de diagnostic pozitiv.

Progresele imagisticii (CT, echo transfontanelară) au permis depistarea şi urmărirea mai fidelă a modificărilor cranio-cerebrale:

- lot I: microcefalie, calcificări (6%);
- lot II: atrofie cerebrală, hidrocefalie, malformaţii ale sistemului ventricular (11,5%).

Testarea psihologică efectuată la ambele loturi a dovedit la 87% din pacienţi o dezvoltare neuropsihică adecvată vârstei. În forma congenitală (13% cazuri) s-au înregistrat aspecte diverse: retard intelectual, deficitul funcţiei cognitive, tulburări de comportament, monotonie imaginativă.

Biopsia ganglionară a fost efectuată în scop diagnostic la 44% din copiii lotului I evidenţiind aspecte nespecifice: proliferarea şi activarea celulelor autohtone, rar infiltrat reticulo-histiocitar, modificări interpretabile în contextul celorlalte investigaţii, în acea etapă existând riscul unor rezultate false în diagnosticul serologic al toxoplasmozei.

Bolnavii lotului I au fost trataţi conform schemei clasice cu Pirimetamină +/- Trimetoprim pe o perioadă de 6 săptămâni - 3 luni, în funcţie de evoluţia clinico-biologică, fără a avea însă criterii fidele de apreciere a stadiului de activitate a bolii. Pentru scăderea toxicităţii Pirimetaminei s-a asociat acid folinic. Terapia a fost eficientă aşa cum s-a remarcat la reexaminările de control. Bolnavii lotului II au primit terapie cu Rovamicină asociată sau nu cu Trimetoprim (în lipsa Pirimetaminei) pe o perioadă variind între 6 săptămîni - 3 luni, cu evoluţie favorabilă la controale ulterioare.

Evoluţia toxoplasmozei la bolnavii infectaţi HIV - risc encefalită, miocardită (2l) au determinat administrarea unei terapii cronice sub controlul permanent al titrului Ac specifici, chiar cu riscul toxicităţii medicamentoase secundare.

Copii infectaţi HIVcu titru semnificativ de anticorpi antitoxoplasmă au primit terapie cu Pirimetamină / Rovamicină + Clindamicină fără a înregistra complicaţii secundare sau semne de agravare a toxoplasmozei. Riscul de encefalită toxoplasmozică a determinat continuarea cu Trimetoprim în tratament cronic.

Arsenalul terapeutic modern deţine noi scheme şi medicamente ce urmăresc scăderea riscului toxicităţii secundare şi găsirea de alternative substitutive la copilul cu intoleranţă.

TABELUL IV
Noi scheme terapeutice

Medicament	Acţiune	Forma de boala - rec.	Efecte secundare
Spiromicină +/- Clindamicina subconjunctival(12)		Sugar cu risc pentru boală. Forma acută de boală +/- Choriretinita	Aritmie cardiacă. Prelungirea QT la sugar/n.n.(23)
Epiroprim(cercetare experimentală) şoarece (16)	Inhibitor al dihidrofolat-reductazei	Forma acută de boală	
Trovafloxacin(cercetare experimentală murine (13)	Stopează replicarea intracelulară a parazitului	Forma acută de boală	
Atovaquone +/- terapie cortizonică cură scurtă (II)	Eficace asupra chistilor şi tahizoitilor de toxoplasma gondii	Forma acută de boală	
Claritromicina + Minociclina(14)		Forma acută de boală la bolnavul HIV	Miastenie
Trimetoprim + Dapsone + Pirimetamina+ Pentamidina (aerosoli) (21)		Forma acută de boală cu determinari cerebrale la bolnavul HIV	Pirimetamina: anemie megaloblastică, trombopenie.
Alternative substitutive pentru cei cu intoleranţă la Pirimetamina: Claritromicina, Clindamicina, Trimetrexat-Leucovirin, Atovaquone(1)			

CONCLUZII

1. Manifestările clinice atipice sau subtile ale toxoplasmozei dobândite (54%) atrag atenţia asupra căutării sistematice a infecţiei cu Toxoplasma gondii mai ales la grupele cu risc în condiţiile creşterii frecvenţei bolilor generatoare de imunodeficienţă.
2. Frecvenţa crescută a formei congenitale (5% lot.I, 8% lot II) şi mai ales a sechelelor tardive invalidante impun introducerea testelor screening la femeile gravide, acestea fiind şi mai puţin costisitoare decât îngrijirea pe viaţă a sechelelor.
3. Arsenalul terapeutic limitat de raportul cost / toxicitate-rezistenţă medicamentoasă, trebuie individualizat fiecărui caz ţinând cont de incidenţa crescută a bolilor asociate.
4. Tratamentul cu Rovamicină la lotul II a avut rezultate sensibil apropiate de cele obţinute prin administrarea de Pirimetamină +/-Biseptol copiilor din lot. I.

BIBLIOGRAFIE

1. Behbahani R. *et al.*, Therapeutic aproaches for AIDS-related toxoplasmosis.*Annals of Pharmacotherapy*, 1995, 29(7-8), 760-768.
2. Bertoli F., Espino M. *et al.*, Aspectrum in the pathology of toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrom, *Archiv. Path.Lab. Med.*, 1995,119(3), 214-24.
3. Canesa A.V., Clotrimoxazole therapy of Toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infectios*,1992 ,11, 125-130.
4. Chute J.P. *et al.*, Severe megaloblastic anemia complicating pyrimethamine therapy, *Ann. Int. Med.*,1995, 122 (11), 884-885.
5. Dannemanu B.R. Israelski *et al.*, Toxoplasma serology, parasitemia and antigenemia in patients at risk for toxoplasmic encefalitis, *AIDS*, 1991, 5, 1363-1365.
6. Engstrom R.E. Holland G.N. *et al.*, Current practices in the management of ocular toxoplasmosis, *Am.J.Ophtalmol*,1991,111, 601-610.
7. Gerald M. Fenichel, Inflammatory myopathies, in *Ped. Neurol.*, sec. ed, Kemneth H.Swaimam, 1994, 1523.
8. Gherman I., *Compendiu de parazitologie clinica*, Ed.Albatros, Bucuresti,1993, 27-30.
9. Guerot E. *et al.*, Toxoplasmopericarditis in acquired immunodeficiency syndrome, in *Intens. Care Med.*, 1995, 21(3), 229-230.
10. Hacker M., Richter R., Toxoplasmosis retino-chorioiditis, a therapy comparison between spiramycin and pyrimethamine, sulfodiazine, *Klinische Monatsblatter fur Augenheil Kunde*, 1998, 212 (2), 84-87.
11. Hudde T. *et al.*, Treatment of toxoplasmosis retino-choroidits with atovaquone in an imuno competent patient,*Klinische Monatsblatter fur Augenheil Kunde*, 1996, 209 (4), 232-236.
12. Jeddi A., Value of clindamycin in the treatmment of ocular toxoplasmosis, *J. Franc. Opthalmol.*, 1997, 20 (6), 418-422.
13. Jumb M., Sasca C.I., *Infecţii parazitare*, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1997, 258-266.
14. Khan A.A. *et al.*, Trovafloxacin is active against Toxoplasma gondii, *Antimicrobiae Agents and Chemotherapy*, 1996, 40 (8), 1855-9.
15. Lacassin Ef., Clarithromycin - minocycline combination as salvage theraphy for toxoplasmosis in patients infectial with human immunodeficiency virus, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39 (1), 276-277.
16. Lyme S.G., Bruckner D.A., *Diag. Med. Parasitol.*, sec. Ed., 1993.
17. Melborn H. *et al.*, A pilot study on the efficacy of epiroprim against developmental stages of Toxoplasma gondii and pneumocystis carinii in animal models, *Parasitol. Res.*, 1995, 81 (4), 296-301.
18. Montoya J.G. *et al.*, Toxoplasmic myocorditis and polymiositis in patients with acute aquired toxoplasmosis diagnosed during life, *Chim. Infect. Dis.*, 1997, 24 (4), 676-683.
19. Pijjers E. *et al.*, A clarithromycine induced myasthenic syndrome, *Chim. Infect. Dis.*, 1996, 22 (1), 175-6.
20. Pinon J.M. *et al.*, Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme - linked immunofiltration assay imunological profiles and anti-Toxoplasma gondii IgM or IgA immunocapture and implication for postnatal therapeutic strategies, *J. Chim. Microb.*, 1996, 34 (3), 579-83.
21. Remington J.S., Desmonts G., Toxoplasmosis in. *Infectious Diseases of the Fetus and the Newbord* ,Remington J. S., Klein J (ed.5), The W.B.Saunders Co, Philadelphia, 1995,140-167.
22. Rizzardi G.P. *et al.*, *J. Infect.*, 1996, 32 (2), 123-31.
23. Schnapp L.M., Geaglian S.M. *et al.*, Toxoplasma gondii, pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus, *Arch.Intern Med.* 1992, 152, 1673-1677.
24. Stramba - Badiale M. *et al.*, QT interval prolongation and risk of life - threatening arrhytmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates, *Am. Heart J.*, 1997, 133 (1), 108-11.
25. Wanke C., Tuazon C.V. *et al.*, Toxoplasma encephalitis in patients with AIDS: diagnosis and response to therapy, *A.J.Trop. Med.* 1987, 36, 509-516.
26. Zangerle R.F., Allerberger J., High risk of developing tooxoplasmic encephalitis in AIDS patients seropositive to Toxoplasma gondii, *Med. Microbiol. Imunol.*, 1997, 180, 59-66.

PROGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITEI MEMBRANOASE: STUDIU PROSPECTIV PE 5 ANI

Adrian Covic*, Irina-Draga Căruntu, Daniela Marian*, Carmen Volovăţ*, Camelia Ghiciuc*, Camelia Costin*, Laura Florea*, Coriolan Cotuţiu*, Maria Covic***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Clinica a IV-a Medicală
Disciplina de Histologie

PROGNOSIS AND TREATMENT OF MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS (GN): A FIVE YEAR PROSPECTIVE STUDY (Abstract): The aims of the study were to describe the clinical, pathological and biological features of membranous GN and to prospectively evaluate the relationships between individual negative prognostic factors - type of therapy and outcome. Between 1993-1998, 13/150 (8.7%) consecutive patients with renal biopsy had membranous GN (M=62%, age=42.5+/-14.5 years). Main (major) findings in these patients were: asymptomatic proteinuria - 23.1%, heavy proteinuria (>10 g/day) - 33.3%, microscopic hematuria - 53.8%, increased plasma creatinine levels - 33.3%, hypertension - 23.1% cases. 60% of the patients with nephrotic proteinuria had an underlying cause (infection, malignancy, immune-mediated systemic diseases). 40% of the patients with nephrotic proteinuria had 0 or less than 2 negative prognostic factors (without any of the recognized severe morphological changes). The following differentiated treatment protocols were applied: no treatment for asymptomatic proteinuria (group A), I.V. methyl-prednisolone boluses + prednisone 1 mg/kgc/day 3 months for those patients with few negative prognostic factors (group B), and steroids (as above) + cyclophosphamide (2 mg/kgc/day 3 months) or the Ponticelli regime in patients with important risk factors (group C). Outcome after a median follow-up period of 24 months was: complete remission in all cases from groups A + B (with only one exception were the underlying cause was breast malignancy); in group C in 75% of the subjects a complete or partial remission (proteinuria < 1g/day) was obtained. Only one case progressed to chronic renal failure. There were no secondary effects from corticoids or immunosuppressive therapy. Conclusions: In membranous GN treatment should be tailored to the presence and type of negative prognostic factors. Even in high-risk patients combined steroids and immunosuppressive therapy determines a favorable outcome in 75% of the cases, without severe adverse effects. **Key words**: NEGATIVE PROGNOSTIC FACTORS, TREATMENT, OUTCOME.

INTRODUCERE

Glomerulonefrita (GN) membranoasă reprezintă o afectare glomerulară bine definită prin aspectul histopatologic caracteristic: îngroşarea uniformă a peretelui capilarului glomerular, determinată de depunerea difuză, subepitelială a complexelor imune, modificările de tip proliferativ sau inflamator fiind absente (fig. 1 şi 2). Această entitate morfologică reprezintă cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la adult (8, 22, 28). Deşi unitară din punct de vedere structural şi al mecanismelor patogenice, GN membranoasă posedă un tablou clinico-evolutiv extrem de polimorf, tratamentul acesteia fiind încă un subiect actual şi „fierbinte", plin de controverse (1, 15).

Studiul nostru îşi propune să descrie caracteristicile histologice, clinice, biologice şi evolutive ale pacienţilor cu această nefropatie aflaţi în evidenţa Clinicii a IV-a Medicală-Nefrologie Iaşi, în ultimii 5 ani.

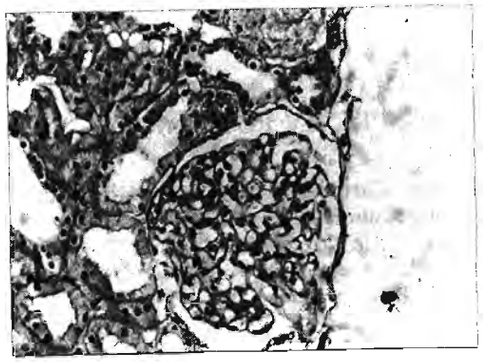

Fig. 1. Glomerulonefrită membranoasă - leziuni minime, incipiente - stadiu I (coloraţie PAS, x 200)

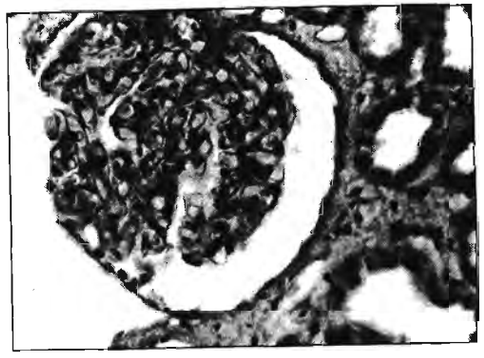

Fig. 2. Glomerulonefrită membranoasă - modificări moderate prezente la nivelul membranelor bazale ale capilarelor glomerulare - stadiu II (coloraţie Szekely, x 200)

De asemenea, având în vedere „politica" diferenţiată de tratament aplicată în funcţie de gravitatea afecţiunii (15, 28) am dorit să evaluăm relaţia dintre factorii de risc, iniţierea terapiei, tipul terapiei şi evoluţia pe termen lung. Concomitent a fost trecută în revistă literatura consacrată acestei problematici, reţinându-se toate studiile prospective, randomizate şi controlate. Analiza critică a rezultatelor şi concluziilor acestor studii împreună cu datele primei serii de cazuri consecutive cu GN membranoasă raportată în România şi urmărite pentru o perioadă adecvată de timp, au stat la baza formulării unor recomandări terapeutice pentru medicul practician nefrolog.

METODE

Toate biopsiile renale (PBR) la pacienţii cu GN membranoasă au fost revăzute independent de către doi histopatologi (C.C şi I-D.C) pentru confirmarea diagnosticului pozitiv. Pentru fiecare caz în parte a fost construită o bază de date (Microsoft Access) incluzînd următorii parametri: demografici, clinici (durata simptomelor pînă în momentul efectuării PBR, prezenţa HTA, diureza), biologici (proteinuria, hematuria, creatinina plasmatică), imunologici (imunoelectroforeza, fracţiunile complementului, anticorpii antinucleari ASLO şi ANCA, complexele imune, circulante, anticorpii VHC, antigenul HBs) şi de tratament. Au fost analizate elementele care ar putea susţine diagnosticul de nefropatie secundară în fiecare caz. Leziunile histologice au fost evaluate conform criteriilor lui Droz şi Lantz (14). De asemeni a fost cuantificată evoluţia afecţiunii: a/ *remisiunea completă* a fost definită prin dispariţia completă a proteinuriei la trei determinări consecutive, normalizarea tuturor constantelor biologice şi dispariţia simptomelor clinice; b) *remisiunea parţială* a fost definită prin diminuarea proteinuriei până la valori mai mici de 3 g/zi şi cu minimum 50% faţă de valoarea de bază. c/ *retenţia azotată persistentă sau staţionară* a fost definită prin menţinerea aceluiaşi nivel al creatininei plasmatice ± 10% faţă de valoarea din momentul efectuării PBR, d/ *retenţia azotată progresivă* a fost definită prin creşterea nivelului creatininei plasmatice cu mai mult de 10% faţă de valoarea iniţială.

În etapa preliminară a studiului au fost consultate pe Medline toate lucrările privind terapeutica GN membranoase fiind reţinute

doar metaanalizele şi studiile prospective randomizate, controlate. În urma analizei acestor rapoarte a fost stabilită o strategie unitară de management a GN membranoase. Au existat trei protocoale diferite de tratament:

1. absenţa terapiei patogenice la cazurile cu proteinurie asimptomatică;
2. coticoterapie în monoterapie la cazurile fără factori de risc sau cu mai puţin de doi factori de risc prezenţi şi în absenţa unor modificări histologice severe (afectare interstiţială, prezenţa de formaţiuni de tip crescent, leziune glomerulară st III, IV, V);
3. asociere corticoterapie + agenţi alkilanţi la cazurile cu mai mult de doi factori de risc prezenţi.

Detalierea factorilor de prognostic negativ (factori de risc) este redată în tabelul nr. 3.

Cazurile au fost urmărite lunar, fiind scoase din evidenţă doar dacă remisiunea completă a fost menţinută stabilă timp de 1 an.

Evaluarea statistică a fost efectuată cu ajutorul unui program specializat: C-STAT.

REZULTATE

In perioada 1994-1998 (5 ani) au fost efectuate în clinica a IV-a Medicală-Nefrologie 150 puncţii biopsie renale. Spectrul leziunilor histologice (perioada 1994-1997) a fost descris în detaliu anterior (10). Glomerulonefrita membranoasă a fost evidenţiată la 13 din cele 150 cazuri (8.7%). Principalele date demografice sunt redate în tabelul I.

Din punct de vedere clinic, sindromul nefrotic a fost prezent la 10 pacienti; în rest indicaţia efectuării PBR a constituit-o evidenţierea anomaliilor urinare asimptomatice (AUA): proteinurie + hematurie, în absenţa retenţiei azotate şi a HTA. Intervalul dintre debutul aparent al simptomelor şi momentul efectuării PBR a fost în medie de 4.5±4.3 luni. Sindromul nefrotic (SN) a fost secundar, în majoritatea cazurilor (60%), unor afecţiuni sistemice: infecţii, vasculite, neoplasm, LES. Pacienţii cu SN secundar au fost în medie cu 10 ani mai în vârstă comparativ cu cei cu SN idiopatic sau cu AUA, deşi diferenţa nu atinge semnificaţia statistică: 48.5±17.0 vs 37.7± ±11.2 ani, p=NS. Proteinuria severă (>10.0 g/24 ore) a fost evidenţiată la 33% din cazurile de sindrom nefrotic. Retenţia azotată a fost prezentă de asemeni la o treime din cazuri, dintre care unul secundar unei vasculite, deteriorarea funcţiei renale îmbrăcând caracterul de IRA. Principalii parametri renali şi imunologici, în momentul efectuării PBR, sunt redaţi în tabelul II.

Pentru fiecare caz în parte, au fost evaluaţi factorii de prognostic negativ raportaţi în literatură (28, 22, 8). Prezenţa acestora este redată în tabelul nr. 3. În figura 1 este evidenţiată o GN membranoasă de aspect „benign" - cu modificări minime glomerulare şi fără afectare tubulo-interstiţială; prin contrast, în figura 2 este redat cazul pacientului nr. 7 la care sunt evidente importante leziuni glomerulare (tip IV-V) şi tubulo-interstiţiale, ce conferă un prognostic mai defavorabil şi impun un tratament mai agresiv. Evoluţia pacienţilor a fost încadrată în una din următoarele 5 categorii: a/ remisiune completă - dispariţia completă a proteinuriei, b/ remisiune parţială - reducerea semnificativă a proteinuriei până la un nivel non-nefrotic, funcţia renală fiind normală, c/ persistenţa retenţiei azotate la un nivel similar sau chiar ameliorat faţă de cel iniţial, d/ progresia lentă a retenţiei azotate, e/ progresia retenţiei azotate spre stadiul de IRC terminală. Corelaţia dintre diferitele constelaţii de factori de prognostic negativ şi modul de evoluţie este de asemeni redată în tabelul III.

Din analiza acestui tabel, se constată faptul că la pacienţii cu evoluţie excelentă - remisiune completa, stabilă, fără recăderi ulterioare sau cu maximum o recădere (ca-

TABELUL I

Caracteristicile demografice ale pacienţilor cu GN membranoasă

N = 13
B/F = 8/5 (B = 61.5%)
Vârsta = 42.5±14.5 ani, mediana = 41 ani, limite = 20-67 ani; 61.5% din cazuri > 40 ani.
Perioada de urmărire = 27.2±13.8 luni, mediana = 24 luni, limite = 10-58 luni
(monitorizarea a fost întreruptă electiv în 3 cazuri)

TABELUL II

Principalii parametrii renali şi imunologici în momentul efectuării PBR, la subiecţii cu GN membranoasă

Nr. caz	Dg. clinic	Creatinina serică	Proteinurie, Hematurie	IgA, IgM, IgG	C3, C4	VHB, VHC	ANA	ANCA	Altele
1	SN idiopatic	1.2	3.8, +++	N,N,↓	↓,↓	-	-	-	FR, ASLO - N
2	AUA	0.8	1.5, +	N,N,N	N	-	-	-	-
3	SN secundar	0.9	12.0, +++	N,N,↑	N	-	-	-	ELISA + hidatidoza
4	SN secundar	0.9	3.6, +	N,N,N	N	-	-	-	Neo mamar
5	AUA	0.6	1.2, +	N,N,N	N	-	-	-	-
6	SN secundar	6.6	3.5, +++	N,N,N	N	-	-	++	ANCA persistent
7	SN secundar	1.7	5.0, +	N,N,↑	↓,↓	-,+	-	-	Crioglob. +
8	SN idiopatic	1.2	3.5	N,N,N	↓	-	-	-	Crioglob. +
9	AUA	0.8	1.0, +++	N,N,N	N	-	-	+	-
10	SN secundar	1.0	3.6, +	N,N,↑	↓↓	-	+	-	Cel.lupice +
11	SN idiopatic	1.1	3.5, +	N,N,↑	N	-	-	-	CIC crescute
12	SN secundar	1.9	11.0, +	N,N,N	↓	-, +	-	-	Crioglob. +
13	SN idiopatic	0.9	11.0	N,N,N	N	-	-	-	-

zurile nr. 1, 3, 8 şi 10) factorii de prognostic negativ sunt fie complet absenţi, fie au o importanţă minoră (impactul vârstei, sexului). În cazul nr. 4 la care de asemeni factorii de prognostic negativ sunt iniţial absenţi, evoluţia a fost defavorabilă în timp, dat fiind amplificarea efectului cauzei determinante (SN secundar): evoluţia spre metastazare a neoplasmului de sân subjacent.

Prin contrast, la pacientii cu o agregare importantă a factorilor de prognostic negativ (>4 factori: cazurile 6, 7, 11 si 13), evoluţia este în general mai puţin favorabilă, în sensul inducerii doar a unei remisiuni parţiale (diminuarea proteinuriei sub limita de 3.5 g/1.73m^2/zi si/sau persistenţa unui grad redus de retenţie azotată - creatinina < 2.5 mg/dl). În plus, la toate aceste cazuri sunt puşi în evidenţă factori majori de risc: retenţia azotată de la debut (caz 6 şi 7), proteinuria severă, persistentă (caz 7 şi 13), modificări histologice severe

TABELUL III

Prevalenţa factorilor de prognostic negativ la pacienţii cu sindrom nefrotic datorat GN membranoase şi impactul acestora asupra evoluţiei; relaţia cu tratamentul

Nr caz	1	3	4	6	7	8	10	11	12	13
Sex M					+	+		+	+	+
Vârsta > 55 ani	+	+								+
Afectare idiopatică	+					+		+		+
Retenţie azotată la debut				+	+				+	
Tendinţa la progresie a retenţiei azotate				+						
Proteinurie > 10 g/zi la debut		+							+	+
Proteinurie persistentă > 4 g/zi 12 luni					+					+
HTA la debut					+			+		+
Modificări glomerulare stadiul III, IV, V					+			+		+
Modificări histologice interstiţiale				+	+			+		
Prezenţa formaţiunilor tip „crescent"				+						
Cortico-rezistenţa										+
EVOLUŢIA										
Momentul evaluarii de la efectuarea PBR (luni)	58	36	40	40	30	30	18	14	10	10
Recăderi		1	1			1		3		1
Remisiune completă	+	+				+	+			+
Remisiune parţială a proteinuriei					+			+	+	
Retenţie azotată persistentă dar staţionară / ameliorată				+	+					
Retenţie azotată progresivă										
IRC stadiu terminal			+							
TRATAMENT: PDN + CITOTOXICE				+	+			+		+

interstiţiale sau glomerulare (toate cazurile), HTA (caz 7, 11 şi 13). În cazul nr. 12, cu remisiune parţială la 10 luni, deşi numărul factorilor negativi nu este mare, aceştia sunt reprezentaţi de proteinuria severă şi retenţia azotată la debut - elemente cu pondere importantă.

Nu a fost găsită nici o corelaţie între profilul imunologic individual şi evoluţia sau răspunsul la tratament al SN din GN membranoasă.

În perioada de urmărire a celor 10 cazuri cu SN a fost înregistrat un episod de IRA reversibil (10%), etiologia acestuia fiind legată de o nefrită interstiţială acută post terapie diuretică (biopsia renală evidenţiind un infiltrat inflamator interstiţial de tip acut).

Detalierea tratamentului la subiecţii cu GN membranoasă este descrisă în tabelul nr. 4. Se remarcă faptul că în toate cazurile la care au fost prezenţi numeroşi factori de prognostic negativ de la debut, tratamentul a constat în asocierea corticoterapiei cu agenţii alkilanţi (ciclofosfamida). Nu au fost inregistrate efecte adverse notabile sau complicaţii ale corticoterapiei şi/sau tratamentului imunosupresor la nici unul din cazuri. În afara tratamentului patogenic (imunosupresor), studiul nostru confirmă importanţa tratamentului etiologic. Îndepărtarea cauzei permite remisiunea sindromului nefrotic, reapariţia acesteia determină şi reapariţia nefrozei importante. Evoluţia cazurilor cu SN secundar, legată de tratamentul etiologic este prezentată în tabelul nr. 5. Analiza tabelului 5 relevă faptul că la subiecţii la care etiologia GN membranoase nu este o afecţiune de tip autoimun (colagenoze, vas-

TABELUL IV
Tratamentul GN membranoase

Caz 1	Corticoterapie	3 x pulsuri Metil-prednisolon 1g i.v. solu-medrol 1mg/kgc 1 lună urmată de reducerea treptată a dozelor până la 32 mg alternativ. Tratament de întreţinere *2 ani 32 mg alternativ*
	Agenţi alkilanţi	
	Altele	Dipiridamol, diuretice
Caz 2	Corticoterapie	-
	Agenti alkilanţi	-
	Altele	-
Caz 3	Corticoterapie	-
	Agenti alkilanţi	-
	Altele	Chirurgie pentru chist hidatic
Caz 4	Corticoterapie	2.0 mg/kgc alternativ 3 luni
	Agenti alkilanţi	-
	Altele	Dipiridamol, anticoagulante, IEC, diuretice, chirurgie sân, tamoxifen
Caz 5	Corticoterapie	-
	Agenti alkilanţi	-
	Altele	-
Caz 6	Corticoterapie	Prednison 1 mg/kgc/zi, ulterior reducerea dozelor pâna la 30 mg/zi. Tratament de întreţinere *3 ani 30 mg alternativ*
	Agenti alkilanţi	Ciclofosfamidă 2mg/kgc/zi 14 zile, 1.5 mg/kgc/zi până la 5 luni, 50 mg/zi pâna la 12 luni
	Altele	Dipiridamol
Caz 7	Corticoterapie	Prednison 1 mg/kgc/zi 3 luni, reducere şi intrerupere lunile 3-5
	Agenti alkilanţi	Ciclofosfamidă 2 mg/kgc/zi din luna a 2-a până în luna a 3-a
	Altele	Ticlopidina, IEC, Interferon
Caz 8	Corticoterapie	3 x pulsuri Metil-prednisolon 1g i.v, prednison 1 mg/kgc/zi 2 luni, ulterior reducerea dozelor pina la 30 mg/zi. Tratament de intreţinere *1 an 30 mg alternativ*
	Agenti alkilanţi	-
	Altele	Dipiridamol, IEC
Caz 9	Corticoterapie	-
	Agenti alkilanţi	-
	Altele	-
Caz 10	Corticoterapie	3 x pulsuri Metil-prednisolon 1g i.v, prednison 1 mg/kgc/zi 2 luni, ulterior reducerea dozelor până la 30 mg/zi. Tratament de întreţinere *1 an 30 mg alternativ*
	Agenti alkilanţi	-
	Altele	IEC, AINS
Caz 11	Corticoterapie	Regim Ponticelli (#)
	Agenti alkilanţi	Regim Ponticelli (#)
	Altele	IEC, diuretice
Caz 12	Corticoterapie	-
	Agenti alkilanţi	Ciclofosfamidă 2 pulsuri i.v.
	Altele	Dipiridamol, IEC. Interferon
Caz 13	Corticoterapie	Regim Ponticelli (#)
	Agenti alkilanţi	Regim Ponticelli (#)
	Altele	IEC, anticoagulante, hipolipemiante

Regimul Ponticelli asociază alternativ corticoterapia (MP 3 pulsuri i.v. 1 g urmat de PDN 1mg/kgc/zi) în lunile 1, 3, 5 cu agentii alkilanţi în lunile 2, 4, 6 (ciclofosfamida 2-2.5 mg/kgc/zi)

TABELUL V
GN membranoasă: evoluţia cazurilor cu SN secundar, în funcţie de tipul tratamentului (patogenic sau imunosupresor)

Nr. caz	Etiologia SN	Tratament imunosupresor	Evaluarea tratamentului imunosupresor	Tratament etiologic Evoluţie
Caz 3	Chist hidatic	Nu		Remisiune după chistectomie, recădere ulterioară datorată infecţiei secundare, re-intervenţie chirurgicală cu remisiune definitivă
Caz 4	Neo mamar	Da, iniţial	Absenţa răspunsului	Remisiune după mastectomie + iradiere + tamoxifen, recădere ulterioară precedând reapariţia elementelor clinice de neo; evoluţie spre uremie
Caz 6	Vasculită	Da, permanent	Răspuns favorabil	La 3 ani reducerea creatininei de la 6,6 la 1,7 mg/dl, proteinurie 1 g/zi
Caz 7	Hepatită C	Da, iniţial	Diminuarea proteinuriei	Remisiune parţială doar după cura cu Interferon
Caz 10	LES	Da	Remisiune completă	Remisiune stabilă
Caz 12	Hepatită C	Da, iniţial limitat	Absenţa răspunsului	Remisiune parţială indusă doar după cura cu Interferon

culite), tratamentul patogenic imunosupresor iniţial al SN **nu** determina inducţia remisiunii, vindecarea putând fi obţinută doar prin terapia specifică (interferon pentru VHC, extirparea chistului hidatic, chirurgia/radio/chimioterapia neoplasmului mamar).

DISCUŢII

GN membranoasă reprezintă etiologia cea mai frecventă a sindromului nefrotic la adult, dar prevalenţa raportată în diversele statistici publicate în literatura nefrologică variază în limite largi - între 7 şi 42%, fapt recunoscut anterior şi de către Mallick et al. (19). Totuşi, analizând în primul rând diversele registre internaţionale (date multicentrice), se evidenţiază concordanţa rezultatelor în jurul a doua vârfuri distincte de prevalenţă: 10–11% (Registrul Britanic - MRC Registry (4) respectiv Registrul Canadian al Glomerulonefritelor (7) incluzând 948 cazuri) şi 20–25% (Registrul Italian al Biopsiilor Renale incluzând 15161 PBR (24) respectiv metanaliza unora dintre studiile individuale din literatura de amploare mai redusă [(8) - 920 cazuri]. În mod similar, aceeaşi discrepanţă poate fi observată în urma analizei seriilor mari descrise de către un singur centru: 7.2% [Zucchelli et al 3380 cazuri, (22)] respectiv 28% [Brueggemeyer *et al.* - 970 biopsii renale, (2)].

Comparativ cu aceste date, în cazuistica Clinicii a IV-a Medicale-Nefrologie Iaşi - unitate ce deserveşte întreg teritoriul Moldovei (150 PBR consecutive în 5 ani) - *ponderea GN membranoase a fost de 8.3%* apropiată de cea a studiilor care susţin o frecvenţă mai redusă a acestei entitaţi histopatologice. Diferenţa poate fi justificată (5) de profilul HLA prevalent în populaţia generală din arealul geografic respectiv. Din punct de vedere al epidemiologiei nefropatiilor glomerulare, în statistica noastră, GN membranoasă a reprezentat a doua cauză de

sindrom nefrotic la adult, după GN mezangiocapilară [Covic et al (10)], spre deosebire de poziţia prioritară evidenţiată în Europa de vest şi în continentul nord-american. *Incidenţa glomerulonefritei membranoase secundare a fost însă la pacienţii noştri de 60%* , semnificativ mai crescută decât aceea de 21-42% raportată de Cahen et al (3), respectiv Kingswood et al (18), o explicaţie posibilă fiind screeningul extrem de agresiv aplicat de noi în prezenţa acestui tip de glomerulopatie (vezi mai jos).

Profilul clinic al GN membranoase, în studiul nostru a fost următorul: prepondereţa masculină (61.5%), vârsta medie 42,5 ani, proteinurie asimptomatică - 23.1%, proteinurie severă (>10.0 g/zi) - 33%, microhematurie - 53.8%, HTA - 23.1%, retentie azotată - 33% cazuri. Acest tablou este extrem de similar cu cel descris de către Zuchelli et al (28) - tabel nr. 6, singura excepţie notabilă fiind proporţia mai însemnată a scăderii RFG la pacienţii nostri. De asemenea, similar cu Cahen et al (3), vârsta

TABELUL VI

Profilul clinic comparativ al GN membranoase seria clinicii a IV-a Medicale-Nefrologie Iaşi şi seria de 205 cazuri consecutive raportata de Zucheli et al.

	Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie N=13	Zucchelli et al. N=205	P
Vârsta (ani)	42,5±14,5	50,1±15,0	NS
% barbaţi	61,5	67	NS
Interval debut aparent - biopsie renală (luni)	4,5±4,3	9,5±7,1	NS
Microhematurie (%)	53,8	53,6	NS
Hematurie macroscopică (%)	0	1,4	NS
Proteinurie asimptomatică (%)	23,1	19,5	NS
HTA (%)	23,1	22,9	NS
Retenţie azotată (%)	33,3	8,8	<0,05
Oligurie	7,7	0	<0,05

subiecţilor cu SN secundar a fost mai crescută decât a acelora cu GN idiopatică. Proteinuria severă la debut şi/sau persistentă la un nivel >4g/zi 12 luni HTA şi retenţia azotată la debut (1-4), se asociază în studiul nostru cu un prognostic mai rezervat al afecţiunii, rata remisiunilor complete şi stabile fiind semnificativ mai redusă. Sexul masculin (13) şi vârsta înaintată (28) nu constituie *per se* factori semnificativi de prognostic negativ, dar prezenţa lor în asociere cu elementele mentionate mai sus conferă un potenţial de evoluţie mai defavorabil.

Din punct de vedere imunologic nu se evidenţiaza un profil caracteristic. IgG este de obicei normal dar poate fi scăzut sau crescut; hipocomplementemia este rară în SN idiopatic, fiind apanajul LES sau al crioglobulinemiilor asociate hepatitei C. Complexele imune circulante sunt evidente doar la o minoritate din cazuri similar cu datele din Mallick et al (19), Solling et al (25). Profilul imunologic individual nu se asociază cu o gravitate mai crescută a manifestărilor clinice sau cu un prognostic mai negativ.

Evoluţia naturală pe termen lung este extrem de variabilă. Intr-o metaanaliza a studiilor publicate (11 studii, 455 pacienţi, perioada de urmărire 4.4-14 ani) Zuchelli et al (28) observă o prevalenţă a remisiunii spontane, în absenţa oricărui tratament, de 19% (survenind dupa o perioadă medie de 5.5 ani). Dintre cazurile care evoluează

spontan favorabil, o proporţie însemnată este reprezentată de cele cu proteinurie asimptomatică (21). Aproximativ o treime din pacienţi evoluează spre IRC, în general cu o rată de dublare a creatininei la 2 ani (9, 11). Cazurile cu prognostic defavorabil pot atinge stadiul terminal chiar şi în 4-5 ani (12, 23). GN membranoasă reprezintă 8% din cazurile de nefropatii glomerulare aflate într-un program de supleere renala (17). In sfirsit, 25-30% din subiecţi vor prezenta o funcţie renală stabilă dar cu sindrom nefrotic persistent ce determină importante consecinţe nefaste, în special cardiovasculare şi tromboembolice. Având în vedere acest potenţial de evoluţie extrem de variabil, nefrologul este confruntat cu două probleme fundamentale:

1. tratamentul patogenic determină o întârziere a progresiei spre IRC terminală? Care este schema terapeutica optimă?
2. care sunt factorii de prognostic care permit selectarea acelor subpopulaţii cu risc crescut, la care terapia se impune?

Comparând evoluţia grupurilor netratate, de control, din cadrul studiilor intervenţionale prospective, randomizate, cu cele tratate (indiferent de tipul terapiei!) reiese în mod clar faptul ca IRC survine semnificativ mai rar la pacienţii trataţi (8 vs 22%) desi incidenţa remisiunii complete este absolut similară între cele două subgrupuri (29)! Supravieţuirea renală a pacienţilor netrataţi, la 10 ani, a fost estimată la 60% de catre grupul lui Ponticelli et al (15, 28, 30). De asemeni, pacienţii netrataţi vor fi mai mult timp expuşi consecintelor nefrozei, frecvenţa deceselor datorate unor complicatii non-renale (ex: tromboembolice) fiind semnificativ mai crescută.

În terapia GN membranoase corticoizii şi imunosupresoarele au fost utilizate fie izolat, fie în asociere. Interpretarea rezultatelor studiilor nerandomizate din literatura şi fără un lot martor, de control, este dificilă având în vedere că populaţiile sunt diferite şi că schemele terapeutice sunt diferite, durata de urmărire şi aprecierea rezultatelor nu sunt întotdeauna similare. Chiar şi analizând numai studiile mari, controlate (trei până în prezent: 5, 6, 26) concluziile sunt contradictorii. Astfel, *corticoterapia izolată* (125 mg/48 ore) a determinat mai multe remisiuni decât terapia simptomatică şi, extrem de important, a incetinit semnificativ declinul funcţiei renale, deşi rata recăderilor a fost mare, în Studiul American Colaborativ [72 cazuri cu GN membranoasa şi SN, urmarire 48 luni, (26)]. Acest rezultat nu a fost însă confirmat ulterior de către Medical Research Council Trial studiu multicentric englez, 107 cazuri cu GN membranoasă şi SN, prednison 125 mg/48 ore 2 luni, urmărire 36 luni, (4) şi de către un studiu Canadian [120 cazuri cu GN membranoasa si SN, prednison 45 mg/m2/48 ore 6 luni, urmarire 48 luni, (6), care nu au evidenţiat nici o diferenţă între pacienţii trataţi în regim alternativ şi cei randomizaţi să primească placebo, respectiv terapie simptomatică. Corticoterapia în doze mari administrată sub forma de pulsuri i.v. (metil-prednisolon 1g/zi 3-5 zile) ar putea fi totuşi benefică la subiecţii ce prezintă un declin al funcţiei renale (16). Prin contrast, *terapia izolată cu agenţi citotoxici* pare a fi mai eficace, Donadio et al (22 cazuri) (12), Tiller et al (54 cazuri) (27), Murphy et al (40 cazuri) (20), raportează o scădere mult mai importantă a proteinuriei în grupul tratat faţă de cel de control, deşi per ansamblu, rata remisiunilor a fost nemodificată şi efectele secundare determinate de necesitatea imunosupresiei prelungite - importante (27). Regimul terapeutic cu cele mai bune rezultate pare a fi *asocierea dintre corticoizi şi agenţii citotoxici* (ciclofosfamida sau clorambucil). Studiul multicentric italian a testat eficacitatea regimului Ponticelli (vezi Rezultate). Rezultatele acestui studiu, la 10 ani, sunt redate în tabelul VII.

TABELUL VII

Rezultatele la 10 ani ale regimului Ponticelli (modificat după 30)

	Pacienţi trataţi	Pacienţi netrataţi	P
Supravieţuirea la 10 ani	92%	60%	0,0038
Remisiunea SN (iniţială)	83%	38%	0,0001
Remisiunea SN (ultimul control)	62%	33%	0,01
Durata fără SN	58%	22%	0,0001
Deteriorarea funcţiei renale	-17%	-49%	0,03

Studiul nostru a avut drept obiectiv, pentru prima dată în Romania, să evalueze relaţia dintre factorii de risc - iniţierea terapiei - tipul terapiei şi evoluţie, în lumina datelor din literatură, rezumate mai sus. Cazurile cu proteinurie asimptomatică nu au primit nici un fel de tratament, fiind doar urmărite, ele având o evoluţie spontană favorabilă, fără progresia simptomatologiei. La pacienţii cu sindrom nefrotic au fost evaluaţi toţi factorii de prognostic negativ. Atunci când numărul acestora a fost mai mic sau egal cu 2 şi **nu** au fost evidenţiate leziuni histologice severe (considerate de noi cele mai importante), tratamentul a fost efectuat în monoterapie, preferindu-se corticoterapia. Si la acest subgrup rezultatele au fost excelente, remisiunea completă fiind obţinută în toate cazurile, aceasta menţinindu-se stabilă, fără recăderi ulterioare. În cazul prezenţei unui numar mare de factori de risc, datorită potenţialului evolutiv, a fost preferată de la început asocierea corticoterapiei cu medicaţia alkilantă, la 50% din pacienţi fiind practicat regimul Ponticelli. Practicarea acestei scheme terapeutice a determinat remisiunea completă la un subiect şi ameliorarea spectaculară a retenţiei azotate la un altul (creatinina de la 6,6 la 1,8 mg/dl). Proteinuria a fost diminuată semnificativ şi în restul cazurilor dar remisiunea obtinută a fost doar parţiala (persistenţa unei proteinurii cuprinsă între 0,5-1 g/zi). Oricum. la nici unul dintre pacientii la care a fost asociată corticoterapia şi medicaţia imunosupresoare nu a fost inregistrată deteriorarea funcţiei renale, în cele 27 luni de urmărire. Rezultatele noastre demonstrează ca în GN membranoasă este necesar şi posibil un management diferenţiat.

În prezent, în lumina rezultatelor acestui studiu şi a evaluarii datelor din literatura (vezi mai sus), recomandarile terapeutice ale serviciului nostru sunt urmatoarele:

1. cercetarea cauzei subjacente, fiind indicat următorul screening: hepatită B sau C, LES (anticorpi ANA), vasculite sistemice (anticorpi ANCA), anamneză medicamentoasă detaliată, tiroidita autoimună (TSH), neoplazii (antigene tumorale, examene radiologice - pulmon, tub digestiv integral, în absenţa simptomelor clinice, mamografie);
2. reţinerea de la tratament în cazurile cu proteinurie non-nefrotică, impunându-se doar o monitorizare pe termen lung a proteinuriei şi a funcţiei renale;
3. în prezenţa unei proteinurii nefrotice dar fără factori de prognostic negativ, pacientul va fi urmărit timp de 6 luni, perioadă în care se va introduce un tratament simptomatic, dieta hiposodată şi moderat hipoproteică, restricţie hidrică, IEC, antiagregante plachetare, hipolipemiante. Dacă după această perioadă proteinuria ramâne nefrotică sau funcţia renală are tendinţa la deteriorare se va iniţia corticoterapia după schema utilizată la sindromul nefrotic idiopatic, *singura modificare fiind pulsurile de metil-prednisolon administrate de la început;*
4. în prezenţa unei proteinurii nefrotice şi cu numeroşi factori de prognostic negativ prezenţi la debut (în mod deosebit afectarea histologică importantă, proteinurie > 10 g/zi şi retenţia azotată, se iniţiază per primam regimul Ponticelli: metil-prednisolon 1 g/zi i.v. 3 zile consecutiv, urmat de prednison (0,5 mg/kgc/zi) 27 zile, în lunile 1, 3, 5, la care se asociază ciclofosfamidă (2,5 mg/kgc/zi) în lunile 2, 4, 6.

Aceste recomandări permit obţinerea unei remisiuni complete într-o proporţie semnificativă din cazuri şi reduc incidenţa IRC fără efectele secundare ale unei terapii agresive de lungă durată, uneori mult mai însemnate decât insăşi afecţiunea renală.

BIBLIOGRAFIE

1. Austin H.A., Abtonovych T.T., MacKay K., Boumpas D.T., Balow J.E., Membranous Nephropathy. *Ann. Intern Med.* 1992, 116, 672-682.
2. Brueggemeyer C.D., Ramirez G., Membronous nephropathy: A concern for malignancy, *Am. J. Kidney Dis.*, 1987, 9(1), 23.
3. Cahen R., Francois B., Trolliet P. *et al.*, Aetiology of membranous glomerulonephritis: A prospective study of 82 adult patients, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1989, 4(3), 172.
4. Cameron J.S., Healy M. J.R., Adu D., The Medical Research Council trial of short-term-high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults, *Q. J. Med.* 1990, 74, 1313-1356.
5. Cameron J.S., Histology, protein clearences and response to treatment in the nephrotic syndrome, *Br. Med. J.*, 1968, 627, 352.
6. Cattran C.C., Delmore T., Roscoe J. *et al.*, A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy, *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320(4), 210.
7. Central Committee of the Toronto Glomerulonephritis Registry. Regional program for the study of glomerulonephritis, *Can. Med. Assoc. J.*, 1981, 124: 158.
8. Coggins C.H., Is membronous nephropathy treatable?, *Am. J. Nephrol.*, 1981, 1: 219.
9. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome, A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy, *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 1301.
10. Covic A., Căruntu I., Marian D., Volovaţ C., Costin C., Ghiciuc C., Cotuţiu C., Covic M., Spectrul afecţiunilor renale din teritoriul Moldovei in perioaada 1985-1998: studiu clinico-histopatologic. Nefrologia, 1998, (3), 9, 303-309.
11. Davison A.M., Cameron J.S., Kerr D.N.S. *et al.*, The natural history of untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults, Abstr. CN-196, *Clin. Nephrol.*, 1984, 22, 61.
12. Donadio J.V. et al. Idiopathic membronous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney International*, 1988, 33, 708-15.
13. Donadio J.V., Holley K.E., Anderson C.F., Taylor W.F., Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy, *Kidney International*, 1974, 6, 431-439.
14. Droz D., Lantz B., La biopsie rénale (ed Inserm), 1996, Paris
15. Ponticelli C., Management of membranous nephropathy. Perspectives and Advances in Clinical Nephrology. *Syllabus*. 1997, 45-49
16. Short C.D., Solomon L.R., Gokal R., Mallick N.P., Methylprednisolone in patients with membranous nephropathy and declining renal function, *Q. J. Med.* 1987, 65, 929-940
17. Jacobs C. *et al.*, Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, in *Dialysis, transplantation and nephrology,* (ed. B. Robinson, J. Hawkins, and P. Vertstraeten), 1977, 3-69. Pitman, London.
18. Kingswood J.C., Banks R.A., Tribe R., Owen-Jones J. Mac-Kenzie J.C., Renal biopsy in the elderly: clinicopathological correlations in 143 patients, *Clinical Nephrology*, 1984, 22, 183-187.

19. Mallick N.P., Short C.D. Manos, J., Clinical membranous nephropathy, *Nephron.*, 1983, 34, 209-19.
20. Murphy B.F., Fairley K.F., Kincaid-Smith P.S. Idiopathic membranous glomerulonephritis: Long-term follow-up in 139 cases, *Clin. Nephrol.*, 1988, 30(4), 175.
21. Noel L.H., Zanetti M., Droz D., Barbanel C., Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis, Study of 116 untreated patients, *Am. J. Med.*, 1979, 66, 82.
22. Passerini P. and Ponticelli C., Nephrotic syndrome, in *Suki and Massry's Therapy of Renal Diseases and Related Disorders*, Suki W. and Massry S., Kluwer Academic Publisher, Boston, London, Dordrecht, 1997, 387-434.
23. Row P.G., Cameron J. S., Turner O.R. *et al.*, Membranous nephropathy: Long-term follow-up and association with neoplasia, *Q. J. Med.*, (New Series), 1975, 44, 207.
24. Schena P.F., and the Italian Group of Renal Immunopathology. Survey of the Italian Registry of Renal biopsies. Frequency of the Renal Diseases for 7 Consecutive Years. Nephrol. Dial. Transplant. 1997, 12, 418-426.
25. Solling J., Circulating immune complexes in glomerulonephritis: a longitudinal study, *Clinical Nephrology*, 1983, 20, 177-89.
26. Taylor T.K., Senekjian H.O., Knight T.F. *et al.*, Membranous nephropathy with epithelial crescents in a patient with pulmonary sarcoidosis, *Arch. Intern. Med.*, 1979, 139, 1183.
27. Tiller D.J., Clarkson A.R., Mathew T. et al., A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis, *Proceedings of the 8-th International Congress of Nephrology*, Athens, June 7-12, 1981, 345-351.
28. Zucchelli P., Pasquali L., Membranous Nephropathy, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Cameron S., Davison A., Grunfeld J.P., Kerr D., Ritz E., Oxford Medical Publication, 1998, 1, 370-387.
29. Zucchelli P., Ponticelli C., Cagnoli L. Passerini P., Long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy with the nephrotic syndrome, *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 1987, 2, 73-78.
30. Ponticelli C., Zucchelli P., Passerini P. *et al.*, A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Intern.* 1995, 48, 1660-1604.

NOUTATE

TRANSMITEREA VIRUSULUI SINCITIAL RESPIRATOR PRIN INTERMEDIUL STETOSCOPULUI

Virusul Sincitial Respirator (VSR) este un patogen frecvent implicat în etiologia bronşiolitei şi pneumoniei, în special la copii. Deoarece VSR este o cauză majoră a infecţiilor nosocomiale s-au efectuat numeroase studii pentru aprecierea gradului de transmitere. Astfel, un grup de medici de la Universitatea din Montreal au analizat prezenţa VSR, la diferite intervale de timp, pe diafragma stetoscoapelor contaminate cu secreţii. Virusul a putut fi cultivat din secreţiile uscate pe o perioadă de 6 ore, detectare prin reţia de polimerizare în lanţ (PCR) fiind mai sensibilă (până la 8 ore). Autorii articolului concluzionează că stetoscopul poate reprezenta o importantă cale de transmitere pentru VSR, şi ca umare, este necesară dezinfectarea acestuia şi a altor echipamente contaminate masiv (Tom Blyndt-Hansen *et al.*, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, 18, 164-165).

Egidia Miftode

LA COMPOSITION CORPORELLE DES PATIENTES SOUS-PONDERALES AMENORRHEIQUES ET EUMENORRHEIQUES

Veronica Mocanu*, Veronica Colev*, Carmen Vulpoi, Anca-Roxana Stoica*, Dorina Mironovici**, Rodica Railean**, E. Zbranca****
Université de Médecine et Pharmacie Iaşi
*Disciplines de Physiopathologie et **d'Endocrinologie

BODY COMPOSITION IN AMENORRHEIC AND EUMENORRHEIC UNDERWEIGHT PATIENTS (Abstract): Relationship between weight and hypothalamic-pituitary-ovarian axis has been long time studied. Underweight female patients can have or not disturbances of gonadal system and the importance of the weight or body composition in the mechanisms of these abnormalities is not clear. In our study, we have investigated body composition in 15 underweight female patients. Five patients have had anorexia nervosa, with amenorrhea (group AN), and other 10 patients were eumenorrheic, but with low body weight (hypoanabolic syndrome - group HA). Bioelectrical impedance method was used to investigate body composition. Total body water (TBW), lean mass (LM), and fat mass (FM) were determined. Nutritional status was also assessed using body mass index (BMI). The mean body weight was significantly decreased ($p=0.05$,36.6$\pm$4.68 Kg versus 44.1$\pm$4.67 Kg) in group AN as compared to group HA. Fat mass was very low in group AN (9.45% of body weight versus 11.3% of body weight in group HA), but there was not significant difference. Lean mass was significantly decreased in group AN (33.24 $\pm$ 2.37 Kg) in comparison with group HA (39.3$\pm$4.06 Kg). Correlations between anthropometric indices were studied. Positive significant correlations were obtained between body weight and lean mass, total body water and basal metabolism in both groups. In conclusion, our study reveals that body weight has a relative importance in ovarian axis dysfunction, and the most important of body compartments seems to be lean mass. **Key words**: BODY COMPOSITION, AMMENORRHEA, UNDERWEIGHT, ANOREXIA NERVOSA, HYPOANABOLIC SYNDROME

INTRODUCTION

La relation entre le poids et la fonction de l'axe hypotalamo-hypophiso-ovarien a été longuement étudiée. Ainsi, Frisch et Ravel (6) ont proposé l'hypothèse que le début de la puberté est lié de l'obtenstion d'un poids corporel critique. Ces auteurs ont constaté que, bien que l'âge de la puberté ait baissé aux dernières 125 années de 16,5 à 12,5, le poids auquel aparaît la ménarhe reste le męme 47,8 $\pm$ 0,5 kg. Ils ont suggéré que ce poids est couplé avec les changements du métabolisme basale et est associé à un baissement de la sensibilité de l'axe hypotalamo-hypophysaire aux stéroides circulants.

D'autre part, aux cas d'aménorrhée secondaire, à cause de la perte de poids, il est nécéssaire, pour la réaparition des menstres, que 22% du poids corporel soit représenté par la masse grasse (5). Ces recherches mettent en évidence tant l'importance du poids corporel, que celle du pourcentage de la masse grasse dans l'apparition des menstrues pendant la puberté ou dans l'apparition des menstrues après une perte dans le poids corporel.

L'apparition de l'aménorrhée primaire ou secondaire, comme conséquence de la dénutrition, peut être associée à un trouble du comportement alimentaire (aménorrhée

nerveuse, boulimie nerveuse ou l'alternance des deux entités cliniques), avec l'exercice physique intense (athlètes, gymnastes, danseuses), ou avec la malnutrition.

Le but de la recherche

Dans notre étude, nous avons essayé d'évaluer l'importance du poids et de la composition corporelle sur la fonction de l'axe gonadotrope par la comparaison entre deux groupes de patientes sous-pondérales, certaines avec aménorrhée, les autres sans aménorrhée. Le groupe de patientes aménorrhéiques et affectées par la dénutrition a inclu des femmes affectées par une anorexie nerveuse (AN), et le groupe de patientes sous-pondérales euménorrhéiques a inclu des patientes à un poids petit constitutionnel, avec le diagnostic de syndrome hypoanabolique (HA).

MATÉRIAUX ET MÉTODES

Nous avons réalisé une étude sur un groupe de 15 patientes sous-ponderales, dont 5 diagnostiquées avec anorexie nerveuse et 10 avec un syndrome hypoanabolique. Les 15 patientes ont été hospitalisées dans la Clinique d'Endocrinologie de l'Hôpital "Sf. Spiridon" Iasi. Les dates anamnéstiques, cliniques et de laboratoire utilisées dans l'étude ont été extraites des fiches d'observation de chaque malade.

Les 15 patientes à poids bas ont été reparties en 2 groupes :

I. Patientes avec des troubles de comportement alimentaire, respectivement anorexie nerveuse (AN), avec aménorrhée (le diagnostique se base sur les critères DSM IV) ;
II. Patientes sans troubles de comportement alimentaire, à un petit poids (IMC < 19 kg/m²) et avec des menstrues régulières - syndrome hypoanabolique (HA).

Le groupe AN a inclu 5 patientes avec l'âge à la date de l'hôspitalisation entre 22 et 28 ans. Le groupe HA a inclu 10 patientes avec l'âge à la date de l'hôspitalisation entre 14 et 36 ans.

Protocole de travail et méthodes

Méthodes utilisées pour l'évaluation du status nutritionnel :

Indices antropométriques

Le poids corporel : il a été surveillé par le pesage des patientes et les valeurs ont été évaluées en fonction de l'âge et de la taille des patientes surveillées.

L'indice de la masse corporelle : nous avons utilisé l'indice de la masse corporelle (IMC), calculé d'àprès la formule poids (kg)/taille (m²), comme un indicateur plus fidèle que le simple pesage des patientes pour l'évaluation de l'état de nutrition des patientes sous-pondérales. Valeurs normales de IMC : femmes : 19-24 kg/m², hommes 20-25 kg/m².

La composition corporelle : celle-ci a été déterminée parl'utilisation d'un appareil qui mesure l'impédance bioélectrique type Biodinamics Modèle 310 (7). L'appareil utilisé permet la réalisation des mesurations à l'aide de 4 électrodes. Le but de l'utilisation de ces électrodes est de déterminer le contenu de masse grasse et de masse maigre de l'organisme. De même, le teste est utilisé comme guide pour la détermination du poids idéal et pour la monitorisation de l'évolution pendant le traitement. Par la génération d'une fréquence de 50 KHz, l'appareil permet la détermination :

- du volume total d'eau (VT) ;
- de la masse maigre(MM) ;
- de la masse grasse (MG).

RÉSULTATS

Le poids corporel

Aux patientes du groupe AN, le poids corporel moyen a été de 36,6 ± 4,7 kg, en représentant 79,8 ± 8,04% du poids idéal, et aux patientes du groupe HA, le poids moyens a été de 44,5 ± 4,6 kg, en représentant 90,4 ± 7,3% du poids idéal (fig.1).

On a constaté une variation significative statistiquement parlant ($p < 0,01$) du poids entre les deux groupes, la valeur moyenne

au groupe HA étant avec 17% plus grande qu'au groupe AN.

L'indice de la masse corporelle (IMC)

Au groupe AN, la valeur moyenne pour IMC a été de 14,9 ± 1,3 kg/m², et au groupe HA 17,2 ± 1,4 kg/m². On a observé une variation significative du point de vue statistique ($p = 0,01$) entre les deux groupes (fig.2). La valeur moyenne de IMC a été avec 10,3 % plus grande au groupe HA par rapport au groupe AN.

La composition corporelle

La composition corporelle déterminée par la méthode de l'impédence bioélectrique :

- le volume total d'eau : -au groupe AN, la valeur moyenne de VT a été de 24,7 ± 3,5 l et au groupe HA 28,8 ± 1,8 l. On a constaté une différence significative du point de vue statistique entre les groupes étudiés ($p = 0,05$), VT étant plus grand au groupe HA par rapport au groupe AN.
- la masse maigre : - les patientes du groupe AN ont eu une valeur moyenne de MM de 33,2 ± 2,4 kg, en observant une évolution significative du point de vue statistique ($p = 0,03$) au groupe HA auquel HA a été de 40,1 ± 3,2 kg (fig.3).
- la masse grasse - on a constaté une valeur moyenne de MG de 3,5 ± 2,4 kg, représentant 9 ± 6,8 % du poids corporel pour le groupe AN et une valeur moyenne de 4,6 ± 2,9 kg pour le groupe HA, représentant 10,1 ± 5,6% du poids corporel (fig.4). Il n'a pas existé une variation significative du point de vue statistique entre les deux groupes.

On a aussi calculé les paramètres suivants : le poids idéal, la masse maigre idéale, la masse grasse idéale (tableau I).

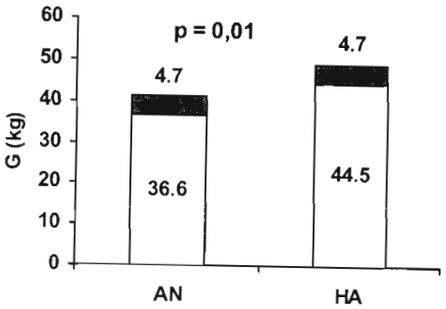

Fig. 1. Variation du poids aux patientes sousponderales amenorheiques et eumenorrheiques

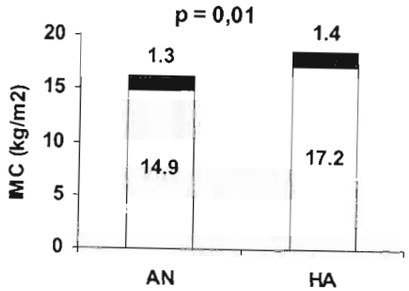

Fig. 2. Variation du IMC aux patientes sousponderales amenorheiques et eumenorrheiques

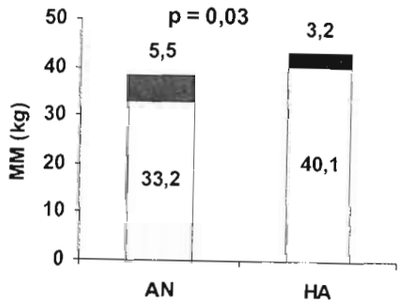

Fig. 3. Variation de la masse maigre aux patientes sousponderales amenorheiques et eumenorrheiques

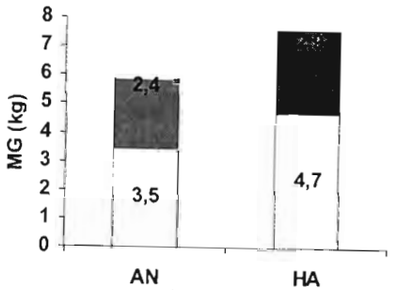

Fig. 4. Variation de la masse grasse aux patientes sousponderales amenorheiques et eumenorrheiques

TABLEAU I

Les valeurs moyennes pour les paramètres de la composition corporelle

	IMC (kg/m²)	P (kg)	PI (kg)	PI %	MM (kg)	MM %	MMI (kg)	MMI %	MG (kg)	MG %	MGI (kg)	MGI %
AN	14,9 ±1,3	36,6 ±4,7	46,6 ±5,5	79,8 ±8,0	33,2 ±5,3	90,5 ±6,9	37,3 ±4,4	89,4 ±12,2	3,5 ±2,4	9,5 ±6,9	9,3 ±1,1	35,2 ±25,7
HA	17,2 ±1,4	44,5 ±4,7	49,8 ±8,6	90,4 ±7,3	40,1 ±3,2	89,7 ±5,6	39,8 ±7,3	103,3 ±9,2	4,7 ±2,9	10,1 ±5,6	9,9 ±1,8	44,9 ±24,8
p	0,01	0,01	NS	0,04	0,03	NS	NS	0,06	NS	NS	NS	NS

Corrélations entre les indices anthropométriques

Aux patientes anorectiques (le groupe AN), nous avons obtenu les résultats suivants :

- La masse maigre est entrée en corrélation avec : le poids ; le volume total d'eau.

De faibles corrélations se sont enregistrées entre MM et IMC

- La masse grasse (MG) est entrée en corrélation avec : MG ; MMI.

De faibles corrélations se sont enregistrées entre MG et VT.

Aux patientes avec le syndrome hypoanabolique, nous avons obtenu les résultats suivants :

- La masse maigre (MM) est entrée en corrélation avec : le poids (fig. 5) ; le volume total d'eau ; l'indice de la masse corporelle (fig. 6) ; le poids idéal ; la masse maigre idéale (fig. 7) ; la masse grasse idéale.

De faibles corrélations se sont enregistrées entre MM et MMI%

- La masse grasse (MG) est entrée en corrélation avec : le poids ; MM% ; MMI% (fig.8).

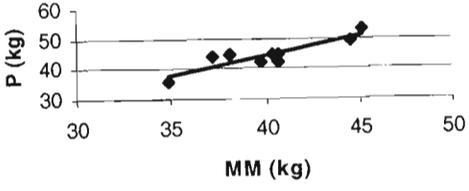

Fig. 5. Correlation entre la masse maigre et le poids aux patientes sousponderales eumenorrheiques (r=0,89, p=0,01)

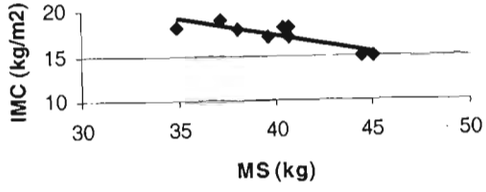

Fig. 6. Correlation entre la masse maigre et le IMC aux patientes sousponderales eumenorrheiques (r=0,84, p=0,01)

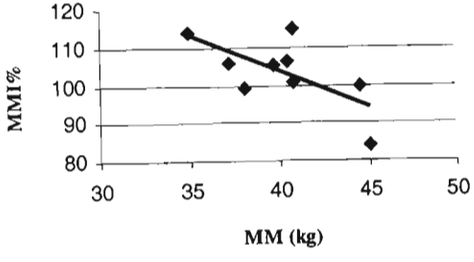

Fig. 7. Correlation entre la masse maigre et le MMI% aux patientes sousponderales eumenorrheiques (r=0,67)

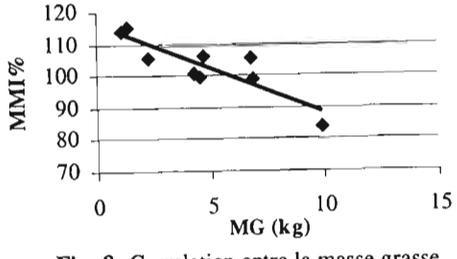

Fig. 8. Correlation entre la masse grasse et le MMI% aux patientes sousponderales eumenorrheiques (r=0,-87, p=0,01)

DISCUSSIONS

Nos résultats mettent en évidence une variation significative des indices anthropométriques et des paramètres de la composition corporelle entre les deux groupes étudiés (AN et HA). Ainsi, le poids, l'indice de la masse corporelle (IMC), le volume total d'eau et la masse maigre ont été significativement plus grands au groupe de pacientes euménorrhéiques avec un syndrome hypoanabolique envers le groupe de pacientes anorectiques aménorrhéiques.

Dans les groupes que nous avons étudiés, le poids a été sous la valeur de 47 kg aux deux groupes, plus grand au groupe HA (44,5 kg) par rapport au groupe AN (36,6 kg). On a ainsi observé que, au groupe HA, la constatation des recherches de Frisch et de Revell (qui affirme que le poids minimal pour l'apparition des menstrues est de 47,8 ± 0,5 kg) ne peut pas être appliquée, parce que les menstrues peuvent apparaître et peuvent être aussi maintenues aux valeurs plus petites du poids corporel

Copeland PM et al (1995) ont mis en évidence la relation entre le poids corporel, l'âge, certains troubles affectifs et le status menstruel. C'est ainsi que le poids corporel bas est l'une des caractéristiques principales de la menstrue et les patientes sans menstrue ont eu 74 % du poids idéal, par rapport aux patientes avec menstrue qui ont eu 102 % du poids idéal. Dans notre étude, les patientes anorectiques avec aménorrhée ont eu un poids moyen représentant 79,8 % du poids idéal, et les patientes avec le syndrome hypoanabolique euménorrhéiques ont eu un poids moyen représentant 90,4 % du poids idéal. Ainsi, nos résultats concordent avec celles de la littérature de spécialité.

L'apparition et le maintien des menstrues aux patientes avec un syndrome hypoanabolique pourrait être expliquée par la constatation qu'il existe un set-point pour une fonction hypotalamique normale qui, chez certaines personnes, peut dépasser le poids idéal, et aux autres peut se situer beaucoup sous le poids idéal. Ainsi, aux patientes avec un syndrome hypoanabolique, ce set-point hypotalamique est fixé sous le poids idéal, de sorte que l'état de déficit pondéral présent chez elles ne met pas en danger le bon fonctionnement de l'axe hypotalamo-hypophyso-ovarien.

En dehors le poids, nous avons suivi, dans notre étude, si la composition corporelle exerce une influence sur la fonction du gonadostate.

Nous avons observé des variations significatives entre les deux groupes en ce qui concerne VT et MM, mais MG n'a pas présenté une variation significative entre les deux groupes. Dans notre étude, la masse grasse, exprimée en kg, n'a pas varié significativement ; de même la MG, exprimée en pourcentages du poids corporel, n'a pas été significativement plus grande au groupe GA (10,1%) par rapport au groupe AN (9,5%). Les chercheurs qui ont étudié la composition corporelle aux athlètes de performance (1,3) ont recommandé que la masse grasse soit entre 12 et 14 % du poids corporel. Les résultats obtenus dans notre étude démontrent de très petites valeurs du pourcentage de matière grasse, tant aux patientes aménorrhéiques avec AN, qu'au patientes euménorrhéiques avec un syndrome hypoanabolique. La reprise des menstrues nécessite la normalisation du chemin hypotalamo-hypophyso-ovarien, qui n'est pas conditionné par la quantité de matières grasses du corps (4, 9, 10). Ainsi, la valeur des matières grasses est difficilement rapportable aux valeurs arbitraires, les patientes avec un syndrome hypoanabolique se constituant dans un groupe séparé, dans lequel le bon fonctionnement de l'axe hypotalamo-hypophiso-ovarien est maintenu aux valeurs beaucoup plus basses par rapport aux celles normales du poids et de la masse grasse.D'autre part, on a observé, entre les deux groupes étudiés, une différence significative entre les valeurs de la masse maigre exprimée en kg, aux patientes euménorrhéiques la masse maigre étant sensiblement plus grande. Parce que la

masse maigre est entrée en corrélation avec le poids, il est explicable pourquoi, aux patientes avec un syndrome hypoanabolique, à un poids plus grand, la masse maigre est aussi bien représentée.

Par conséquence, parce que entre les deux groupes étudiés n'ont pas existé des différences significatives entre les quantités de masse grasse, mais seulement entre les quantités de masse maigre, il est possible que ce paramètre de la composition corporelle soit décissif pour l'apparition et le maintien des menstrues. Le fait que la masse maigre exprimée comme pourcentages de la masse maigre idéale (MMI%) a été trouvée significativement plus grande au groupe HA par rapport au groupe AN accentue l'idée que le maintien de la masse maigre à une valeur plus proche de la valeur adéquate à l'âge et à l'hauteur est essentiel pour le bon fonctionnement de l'axe gonadal.

L'étude des corrélations au cadre des deux groupes a mené à certaines observations. Les corrélations mettent en évidence l'importance de la rélation masse maigre-poids, étant essentiel le maintien de la masse grasse. Cette idée est aussi soutenue par la corrélation inverse entre la masse grasse et la masse maigre, tout comme entre la masse maigre et MMI%, observées aux deux groupes. Autrement dit, le maintien de la masse maigre se fait au détriment de celle grasse, et, au fur et à mesure que la perte du poid augmente, la masse maigre représente un pourcentage plus grand de la masse maigre idéale pour l'âge et l'hauteur, parfois dépassant 100 %. La corrélation observée entre MG et le poids au groupe avec le syndrome hypoanabolique suggère l'existence d'un équilibre à ces patientes.

En conclusion, notre étude suggère l'importance relative du poids par rapport au gonadostate, et met aussi en évidence l'existence d'un set-point hypotalamique fixé à un poids plus petit aux patientes avec le syndrome hypoanabolique. En ce qui concerne la composition corporelle, nos résultats plaideraient pour le rôle particulier joué par la masse maigre, par comparaison avec la masse grasse, pour le maintien d'une fonction gonadale normale.

RÉFÉRENCES

1. Bale P., Doust J., Dowson D., Gymnast, distance runners, anorexics body composition and menstrual status. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 1996, 36(1), 49-53.
2. Copeland P.M., Sacks N.R., Herzog D.B., Longitudinal follow-up amenorrhea in eating disorders. *Psychosomatic Medicine*, 1995, 57 (2),121-6.
3. Dueck C.A., Matt K.S., Manore M.M., Skinner J.S., Treatment of athletic amenorrhea with diet and training intervention program. *Inte. J. Sport Nutrition*, 1996, 6(1), 24-40.
4. Falk J.R., Halm K.A., Amenorrhea in anorexia nervosa. Examination of the critical body weight hypothesis. *Biology Psychiatry*, 1982, 17, 799-806.
5. Frisch R.E., McArthur J.W., Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*, 1974, 185, 949-951.
6. Frisch R.E., Revell R., Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescents events. *Science*, 1971, 169, 397-398.
7. Fuller N.J., Elia M., Potential use of bioelectrical impedance of the "whole body" and of body segments for the assessment of body composition with densitometry and anthropometry, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1989, 43(11), 779-91.
8. Golden N.H., Jacobson M.S., Schebendach J., Solanto M.V., Hertz S.M., Resumption of menses in anorexia nervosa. *Archiv. of Pediatrics Adolescent Med.*, 1997, 151(1), 16-21.
9. Hurd H.P., Palumbo P.J., Gharib H., Hypothalamic - endocrine dysfunction in anorexia nervosa. *Mayo Clinic Proceedings*, 1977, 52, 711-716.
10. Levine A.H., Pomeroy J.C., Wilson T.A., Hypothalamic dysfunction at ideal body weight simulating anorexia nervosa, *J. Pediatric Endocrinol.*, 1994, 7(4), 357-60.

SCORUL HIS (HANOVER INTENSIVE SCORE). STUDIU PERSONAL PE 218 CAZURI

Gh. Dorobăţ*, C.M. Dorobăţ, V. Luca****

* Spitalul Clinic „C.I. Parhon" Iaşi

** Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi,
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase

HANOVER INTENSIVE SCORE. STUDY ON 218 CASES (ABSTRACT) We have done a prospective study (1990-1996) in our intensive care unit in Hospital "C.I. Parhon" Iassy. Our study has 218 critical patients with ARDS and MSOD. For all of them we have used a new scoring system HIS (Hanover Intensive Score) for: the evaluation of patients with ARDS that have the risk to develop MSOD; determine the prognosis in different moments of evolution. In our opinion this score has the following advantages: it is easy to apply; it can determine the prognosis and the probable status of the patient in the moment of outcome; it can be used in our country with the technical that we have and we propose this score for his performances. **Key words**: INTENSIVE CARE UNIT, SCORING SYSTEM, SCORE.

INTRODUCERE

În perioada 1990-1996 am efectuat în Clinica de Terapie Intensivă a Spitalului nr.2 Iaşi un studiu prospectiv pe 218 bolnavi critici cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome) şi sindrom de disfuncţie multiorganică (MSOD - Multiple Organ Disfunction Syndrome), utilizând pentru predicţia prognosticului şi pentru aprecierea gravităţii cazurilor, un nou sistem de scor prognostic denumit HIS. Acest scor a fost elaborat de autorii germani (P. Lehmküll, I. Pichlmayr şi S. Jeck-Thole) în 1988 şi publicat în 1989 (9).

Cunoscând şi alte sisteme de scor, unele mai complicate şi mai greu de utilizat, am optat pentru noul sistem deoarece acesta are în opinia noastră, după o verificare prospectivă de 7 ani, următoarele calităţi:

1. este uşor de realizat;
2. poate determina prognosticul la externare doar pe baza scorului HIS la internare;
3. poate desemna pacienţii cu risc.

Autorii germani au considerat scorul HIS superior în predicţia mortalităţii într-un moment mai precoce faţă de alte două sisteme foarte cunoscute: APACHE II şi TISS, cu care l-au comparat în studiul lor pe 215 cazuri (6,8,9).

Noi am utilizat scorul HIS pentru:

a. evaluarea pacienţilor cu ARDS, cu risc de a dezvolta MSOD în evoluţie;
b. predicţia prognosticului la externare, a duratei probabile de spitalizare şi a stării clinice posibile la externare;
c. decizia intervenţiei sau reintervenţiei chirurgicale şi pentru aprecierea eficienţei lor;
d. stabilirea îngrijirilor specifice bolnavilor critici;
e. studiul apariţiei unor complicaţii şi deciziile terapeutice ce se impun.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru a verifica aplicabilitatea scorului HIS şi posibilitatea sa de a aprecia prognosticul la bolnavii critici cu ARDS şi MSOD, am

efectuat un studiu prospectiv pe 218 pacienţi internaţi în Clinica ATI în perioada 1990--1996, din totalul de 3396 cazuri internaţi şi trataţi în această unitate de terapie intensivă în această perioadă (incidenţa medie = 6,42%/an) (7).

Tuturor bolnavilor li s-a aplicat la internare şi apoi în evoluţie un *algoritm de diagnostic clinic şi paraclinic* combinat cu *măsurile terapeutice* ce s-au impus fiecărui caz. Toţi aceşti parametri clinici, paraclinici şi terapeutici sunt în realitate componente ale scorului HIS, care cuprind 6 funcţii importante: cerebrală, cardio-vasculară, respiratorie, digestivă, renală şi hemato-imunologică (9).

Am aplicat scorul HIS ca metodă de apreciere a intensităţii agresiunii în ziua internării şi apoi în evoluţie: în ziua a 4-a, în ziua a 7-a, în ziua a 14-a şi la externare pentru cei cu evoluţie mai mare de 14 zile (7).

Datele personale clinico-biologice şi terapeutice au fost codificate numeric şi s-au totalizat după metodologia de calcul HIS (7).

Metodologia constă în acordarea de puncte de la 1 la 3 pentru abaterile de la normal(între anumite limite), în sens pozitiv sau negativ a parametrilor stabiliţi de autori pentru cele şase funcţii ale scorului HIS Pe lângă „puncte", la fiecare funcţie se mai acordă „puncte adiţionale", notate o singură dată cu un punct pentru fiecare manevră terapeutică efectuată la caz, la nivelul celor şase funcţii, ordinea şi numărul situaţiilor ce necesită a fi punctate adiţional fiind stabilite de asemenea de autorii scorului (tabelul 1) (9).

Din sumarea „punctelor" cu „punctele adiţionale" ale fiecărui grup de organ--funcţie rezultă scorul HIS al funcţiei respective, iar din suma celor 6 funcţii se obţine scorul HIS total la momentul efectuării.

După introducerea datelor din fişele personale ale fiecărui caz în calculator, s-a obţinut pentru toţi cei 218 pacienţi cu ARDS un tabel de scor unitar denumit de noi *„Tabel de calcul al scorului HIS în evoluţie"* (7).

Acest tabel conţine, ca rubrici, următoarele:

- numărul curent al bolnavilor (de la 1 la 218 în ordinea internării în ATI);
- cele şase funcţii vitale luate în calcul în ordinea stabilită de autorii germani (cerebrală, cardio-vasculară, respiratorie, digestivă, renală şi hemato--imunologică);
- scorul HIS total + HIS în evoluţie (ziua 1-a, a 4-a, a 7-a, a 14-a şi externare);

Din acest tabel rezultă, prin decodificarea cifrelor corespunzătoare punctelor acordate fiecărui organ sau funcţii deteriorate, modul cum au evoluat bolnavii studiaţi după aplicarea unor proceduri specifice terapiei intensive, după intervenţii chirurgicale sau reintervenţii sau care a fost evoluţia lor spontană în cazul neaplicării acestor proceduri .

Toate valorile scorului HIS obţinute în evoluţie şi la externare pot fi studiate şi comparate pentru toţi pacienţii, în funcţie de parametri studiaţi (7, 9).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analizând datele obţinute şi comparînd valorile de scor HIS la externare cu starea clinică a bolnavilor la externare, putem afirma că valorile de scor mici sunt în general favorabile (scor HIS 0-15 puncte), cele medii sugerează un „prognostic rezervat" (scor HIS 16-20 puncte), iar cele mari (scor HIS > 20 puncte) reprezintă „prognosticul grav".

În studiul nostru valoarea minimă a fost „0" pentru 12 pacienţi şi 30 (valoarea maximă în studiu) pentru 1 pacient. Valoarea maximă teoretică a scorului este de 32 puncte (7, 9).

Comparând scorul HIS la externare cu starea clinică a fiecărui caz la externare, am observat că pacienţii se pot încadra în 4 intervale de scor, motiv pentru care am

TABEL I.
Scorul HIS (Hanover Intensive Score)

Funcţia Organului	Puncte 0	1	2	3	Puncte adiţionale	Suma
Funcţia Cerebrală SNC Scala Glasgow-Come	Orientat 13-15	Răspunsul la durere orientat precis 7-12	Reacţie la durere nemotivată 4-6	Fără reacţie la durere <3	Sensibilitate Spasm în extensie Răspunsul extensorului plantar	
F Cardio-Vasculară FC/TA Sistolică FC (b/min)	≤ 0.85 70-110	0.86-0.99 111-140	1.0-1.2 141-180	>1.2 >180 <40	Resuscitare Dopamină > 200mg/zi alte catecolamine Ex. V, ExSV Antiaritmice	
F Respiratorie PEEP/CPAP FiO2	Respiraţie spontană 0.21	Ventilaţie controlată Suport mecanic ≤10cm H2O ≤0.4	Ventilaţie sporită (crescută) Ventilaţie IRV ≥10cm H2O <0.6	>0.6	Pneumotorax Drenaj Toracic	
F Gastro-Intestinală funcţia intestinală ficatul timp Protrombină (%) PTT (S) AT III (%) Glicemia (g%o)	Normal Normal	Obstrucţie intestinală incompletă GOT/GPT > 200u Bilirubină αAmilază > 500u <50 >60 <70	Obstrucţie intestinală (completă) GOT/GPT > 1000u Ciroză Icter <20	Operaţie pt obstrucţie Singerare gastro-int.	Fistula unei anastomoze CID Infuzia fact. de coagulare <2.0 >30.0	
F Renală Clearence Creatin (ml/min) Creatinina Serică (µmol/l) Ureea Serică (µmol/l) Diureză Potasiu Seric	≥100 <200 3.3-6.7	≥50 <400 >6.7 Diuretice	<50 <700 Oligurie Poliurie	Dializă >700 Uremie Anurie >6	Hematurie macroscopică	
F imunologică Temperatura Nr Leucocite/mm2 Nr Plachete	36.5-38.5 3000-14900	38.5-38.9 15000-19900	39.0-40.9 20000-29900 <3000	>41 >30000	Hemocultură pozitivă <120000	

Pentru fiecare grup organ-funcţie, va fi marcat numai un singur punct (între 0-3p).
Punctele adiţionale pot fi adăugate în funcţie de tabel. Suma tuturor grupelor de organe-fu reflectă scorul final (HIS = Scorul de gravitate al afecţiunii = Scoring of Disease Intensity)

formulat şi cele 4 valori de scor HIS corespunzătoare stării lor clinice, astfel: (Fig. 1):

- 0-7 puncte („V" = vindecaţi);
- 8-15 puncte („CV" = în curs de vindecare);
- 16-20 puncte („AM", „AG" = ameliorati şi agravaţi);
- > 20 puncte („AG" şi „D" = agravaţi şi decedaţi).

Majoritatea celor încadraţi între aceste limite (96-98%) au corespuns ca stare la

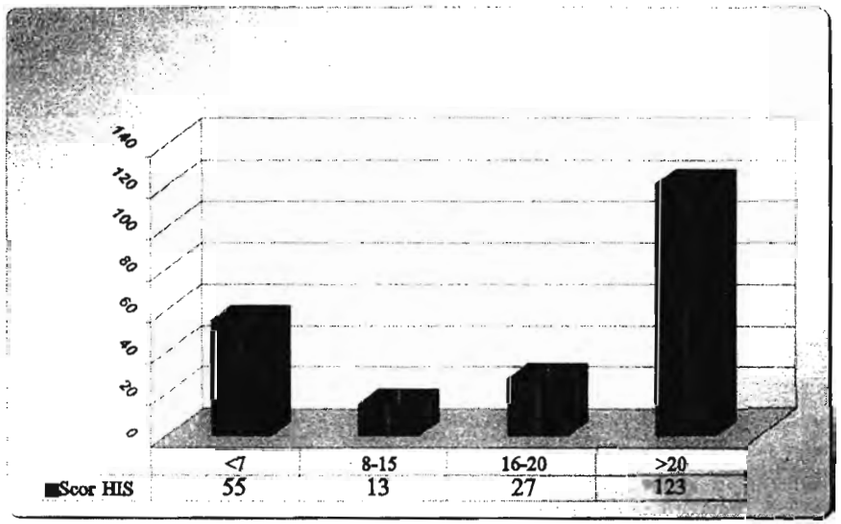

Fig. 1. Scorul HIS. Valorile scorului corespunzătoare stării clinice a bolnavilor la externare

externare acestor patru categorii clinice şi doar foarte puţini (2-4%) au prezentat un punctaj HIS modificat în sens pozitiv (valori mai mari cu câteva puncte) sau în sens negativ (valori mai mici) faţă de cele enunţate de noi pentru marea majoritate a bolnavilor (7).

Am remarcat de asemenea că, din categoria „prognostic rezervat" , o parte din bolnavii studiaţi în funcţie de cele 3 criterii (etiologic; prognostic şi starea la externare), fie au fost recuperaţi (13 cazuri = 48%) şi au intrat în categoria celor vindecaţi, în curs de vindecare sau ameliorati, fie au intrat în categoria celor decedaţi (14 cazuri = 52%), totalizând astfel 137 decedaţii; doar 14 bolnavi au fost externaţi „agravaţi" (la cererea familiei), în total în grupa „AG+D" fiind 151 cazuri (69,2% din totalul cu ARDS).

Din categoria celor cu punctaj > 20 puncte HIS (bolnavi încadraţi de noi în grupa „prognostic grav") nu au fost supravieţuitori, procentul de mortalitate fiind de 100%. În studiul nostru, cea mai mică valoare a scorului HIS la externare a fost „0" la unii bolnavi vindecaţi (12 cazuri = 14,8% din totalul celor 81 recuperaţi), iar cea mai mare (valoarea maximă patologică) a fost de 30 puncte (bolnavul decedat în a 7-a zi, având HIS la internare = 22 puncte, în a 4-a zi = 27 puncte şi în ziua a 7-a = 30 puncte) (7).

Între valorile scorului HIS şi diferitele afectări ale aparatelor şi sistemelor studiate, am constatat corelaţii directe între gravitatea acestora şi valorile din ce în ce mai mari ale scorului HIS (2, 3, 4, 5).

Astfel, în cazul afectării a 1, 2 sau 3 aparate importante cum sunt: aparatul respirator, cardio-vascular şi digestiv, au rezultat următoarele valori medii ale scorului HIS în evoluţie (Fig. 2):

a) pentru cei cu afectare pulmonară = ARDS, dar neventilaţi mecanic (VMC minus):

- în ziua 1, valoarea medie a HIS = 12 puncte (la internare);
- în ziua 4, valoarea medie a HIS = 10 puncte;
- în ziua 7, valoarea medie a HIS = 8,2 puncte;
- în ziua externării, valoarea medie a HIS a scăzut la 7,1 puncte.

La această categorie de bolnavi, pe parcursul evoluţiei bolii de bază şi a ARDS,

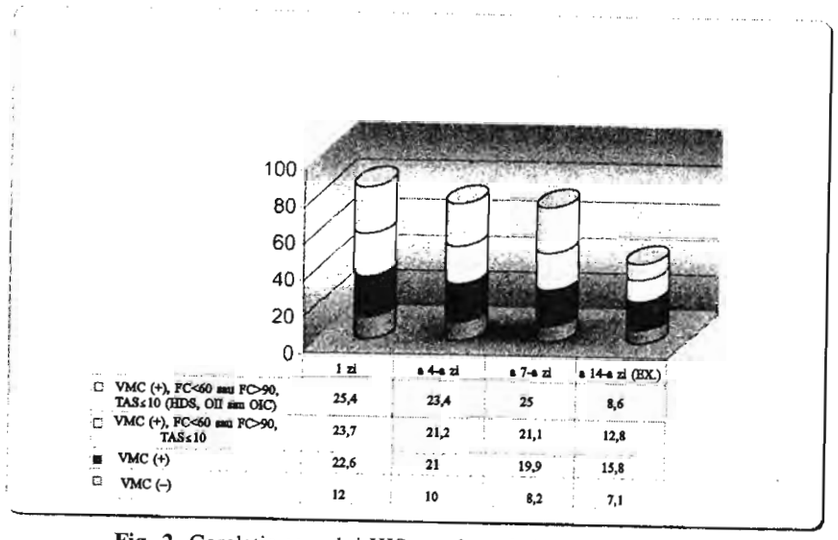

Fig. 2. Corelaţia scorului HIS cu afectări ale aparatelor: respirator, cardiovascular şi digestiv (media valorilor în dinamică)

gravitatea cazurilor a scăzut progresiv până la o valoare medie a scorului HIS ce corespunde cu starea la externare „vindecat" (0-7 puncte).

b) pentru cei cu ARDS ventilaţi mecanic (VMC plus):

- în ziua 1, HIS mediu a fost 22,6 (la internare);
- în ziua 4, HIS mediu a fost 21 puncte;
- în ziua 7, HIS mediu a fost 19,9 puncte;
- în ziua externării, HIS mediu a fost 15,8 puncte.

Comparând acestă valoare medie (15,8 puncte HIS), cu valoarea medie de la internare (22,6 puncte HIS), rezultă că gravitatea cazurilor a scăzut progresiv, iar valoarea medie a HIS la internarea bolnavilor cu forme severe de ARDS (stadiul II, III sau IV) ce au necesitat VMC a fost dublă (aproximativ) faţă de valoarea HIS la cei ventilaţi mecanic (22,6 faţă de 12 puncte).

Deşi în evoluţie, gravitatea cazurilor a scăzut (prin VMC şi prin terapie intensivă specifică, inclusiv terapie chirurgicală) totuşi valorile medii ale scorului HIS în ziua 14 au rămas relativ crescute (peste dublu faţă faţă de cei neventilaţi mecanic). Astfel, valoarea medie HIS a bolnavilor cu ARDS ce au necesitat VMC a fost de 15,8 în perioada apropiată externării, valoare ce-i încadrează pe aceştia între grupele cu prognostic „bun" şi „rezervat", respectiv 8-15 şi 16-20 puncte, cei mai mulţi încadrându-se în prima grupă.

c) pentru bolnavii cu dublă afectare de organ respiratorie (ARDS, VMC pozitiv) şi cardiacă (FC <60/min sau >90/min şi TAS # 10 cmHg):

- în ziua 1, HIS mediu = 23,7 puncte (la internare);
- în ziua 4, HIS mediu = 21,2 puncte;
- în ziua 7, HIS mediu = 21,1 puncte;
- în ziua 14, HIS mediu a fost de 12,8 puncte.

Se poate constata că gravitatea medie a cazurilor a scăzut progresiv de la internare către ziua a 14-a şi la externare (de la 23,7 la 12,8 puncte), în primul rând datorită terapiei aplicate. În al doilea rând, se observă că deşi două funcţii vitale sunt afectate în diferite grade (respiraţia şi circulaţia), totuşi pe ansamblu (decedaţi şi recuperaţi), media scorului HIS a fost de 12,8 puncte, valoare ce situează majoritatea cazurilor în categoria „prognostic bun". Aceşti bolnavi au avut în general o evoluţie medie şi lungă a bolii, dar fiind trataţi complex (terapie intensivă şi act chirurgical rapid), ei s-au încadrat în marea lor majoritate în categoria „recuperaţi", cei mai mulţi dintre ei având la final prognostic bun.

d) pentru bolnavii cu triplă afectare (respiratorie, cardio-vasculară şi digestivă: HDS+, OII+ sau OIC+) unde:

- HDS+ = hemoragie digestivă superioară prezentă;
- OII+ = ocluzie intestinală incompletă (dinamică) prezentă;
- OIC+ = ocluzie intestinală completă (chirurgicală) prezentă:

- în ziua 1, HIS mediu = 25,4 puncte (la internare);
- în ziua 4, HIS mediu = 23,4 puncte;
- în ziua 7, HIS mediu = 25 puncte;
- la externare, HIS mediu = 8,6 puncte.

Din acest ultim exemplu se poate observa că scorul HIS mediu în primele 7 zile este foarte mare, corespunzător prognosticului grav (între 23,4-25 puncte HIS), însă cu mijloace terapeutice eficiente şi după perioade relativ mari de spitalizare, acesta scade substanţial şi revine la valoarea medie de 8,6 puncte HIS la externare, ceea ce corespunde prognosticului bun. Din această categorie, cu trei sau mai multe afectări de organe, au fost însă şi cei mai mulţi decedaţi (92%).

CONCLUZII

Se poate constata din acest studiu că scorul HIS la externare este foarte important pentru stabilirea prognosticului (el încadrează pacientul în una din cele trei grupe: prognostic bun, rezervat sau grav) (1, 7, 9).

Valorile medii ale scorului HIS scad în evoluţie, în general, dar pentru un număr suficient de mare de cazuri ele au rămas mari sau chiar au depăşit valorile de la internare ale scorului HIS (cazul cu HIS la externare = 30 puncte, decedat în a 7-a zi).

Scorul HIS devine cu atât mai mare cu cât numărul şi/sau gravitatea afectărilor de organe este mai mare (în cazul MSOD este cunoscut că mortalitatea este direct proporţională cu numărul organelor intens afectate - Fig. 3):

- la 2 organe, mortalitatea = 55-70%;
- la 3 organe, mortalitatea = 75-90%;
- la 4 şi mai multe organe, mortalitatea = 95-98% (2, 6, 7).

În exemplul dat cu triplă afectare, cu un bun management intensiv şi chirurgical, supravieţuirea şi chiar vindecarea multora dintre aceşti bolnavi au fost posibile, în pofida duratei mai mari de spitalizare a celor mai mulţi dintre ei, comparativ cu categoriile a, b şi c (7, 9). Aşadar, *aplicarea în clinicile de terapie intensivă*, dar şi în alte unităţi ce îngrijesc bolnavi gravi, *a scorului HIS este deosebit de utilă* şi *o recomandăm pentru aprecierea în primul rând a prognosticului*, dar şi *pentru stabilirea îngrijirilor medicale* ce sunt necesare bolnavilor *pentru stabilirea momentului intervenţiei sau reintervenţiei chirurgicale* sau *pentru aprecierea duratei probabile de spitalizare*. Această ultimă utilitate a scorului HIS, coroborată cu prima, *este în totalitate rezultatul cercetărilor noastre, este necomunicată până în prezent de nici un autor.*

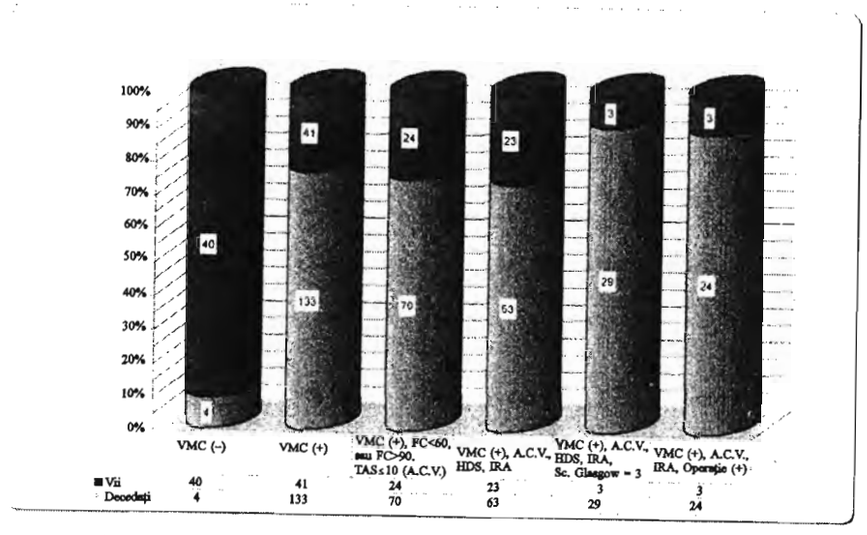

Fig. 3. Corelaţia între mortalitate-ARDS şi alte disfuncţii organice

BIBLIOGRAFIE

1. Baker S.P., O'Neill B., The injury severity score, a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care, *J. Trauma*, 1974, 14, 187-196.
2. Barie P.S., Hydo L.J., Fischer E., A prospective comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems for prediction of mortality in critical surgical illness, *J. Trauma*, 1994, 37(4), 660-6.
3. Barie P.S., Hydo L.J., Fischer E., Utility of illness severity scoring for prediction of prolonged surgical critical care, *J. Trauma*, 1996, 40(4), 513-518, 518-9.
4. Barie P.S., Hydo L.J., Influence of multiple organ dysfunction syndrome on duration of critical illness and hospitalization, *Arch. of Surgery*, 1996, 131(12), 1318-1323, 1324.
5. Bein T., Unertl K., Potentialities and limitations of the score system in intensive medicine--Anasthesiologie, *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 1993, 28(8): 476-83.
6. Chen F.G., Koh K.F., Septic Shock in a surgical intensive care-validation of multiorgan and Apache II scores in predicting outcome, *Ann. Academy Medicine*, Singapore, 1994, 23(4), 447-451.
7. Dorobăţ Gh., *Aspecte etiopatogenice, clinico-biologice şi anatomopatologice în cadrul sindromului de detresă respiratorie acută al adultului (ARDS) la bolnavul critic*, Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1998.
8. Knaus N.A., Zimmerman J.E., Apache: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, *Crit. Care. Med.*, 1981 9, 591-597.
9. Lehmkull P., Jeck, Thole S., Pichlmayr I., A New Scoring System for Disease Intensity in a Surgical Intensive Care Unit, *World J. Surgery*, 1989, (13) 252-258.

NOUTĂŢI

POT MEDICII CURANŢI ŞI NEURO-RADIOLOGII SĂ IDENTIFICE SEMNELE INFARCTIZARII CEREBRALE PRECOCE PRIN COMPUTER-TOMOGRAFIE ?

Medicii curanţi trebuie să recunoască semnele infarctizării cerebrale cât mai precoce prin CT înainte de a alege un tratament trombolitic. Posibilitaţile a 13 medici şi 2 neuroradiologi în a recunoaşte infarctizarea cerebrală precoce şi a decide când pot fi supuşi pacienţii tratamentului pentru Stroke cerebral au făcut obiectul unui studiu atent pentru J.M. Wardlaw şi colaboratorii în 1999. Rezultatele au arătat că numai 65% din CT de la 14 pacienţi cu Stroke cerebral au fost corect identificate ca aspecte normale sau anormale. Hipodensitatea parenchimatoasă a fost semnul recunoscut cel mai puţin. Numai 45% din pacienţi au fost corect identificaţi cu un Stroke acut şi supus tratamentului trombolitic. Infarctizarea precoce pe imaginile CT în primele 6 ore de la debutul Stroke-ului nu este bine cunoscută chiar de medici cu experienţă. Inţelegerea definiţiei şi semnelor de infarct în extindere sau infarct acut nou au o deosebită importanţă în tratamentul Stroke-ului acut. Există posibilitatea pierderii imaginei corecte a CT atunci când se fac copii după filme.Dacă unii neuroradiologi recunosc semnele infarctizării cerebrale acute, nu o corelează însă cu simptomele clinice. Autorul cere o sintetizare a simptomelor care au rol important în recunoaşterea, clarificarea şi definiţia Stroke-ului acut, iar pe de altă parte o descriere clară a noţiunii de infarct în extindere. (Wardlaw J.M., Dorman P.J., Lewis S.C., Sandercock P.A.G., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, 67, 651-653).

Aurora Constantinescu

REMODELAREA SUBCELULARĂ ŞI DISFUNCŢIA VENTRICULARĂ ÎN DIABET

O tulburare frecvent întîlnită în diabetul zaharat este disfuncţia ventriculară, consecinţă atât a depresiei activităţii adenozin-trifosfatazei miofibrilare, pe de o parte, cât şi a alterării transportului calciului la nivelul reticulului endoplasmatic şi al sarcolemei, datorită acumulării de metaboliţi lipidici în membrană, pe de alta. De asemenea, anormalităţile apărute în expresia izoenzimelor miozinei, în fosforilarea acesteia, precum şi în activitatea proteinelor reglatoare conduc la apariţia remodelării miofibrilare în inima diabetică. Dintre agenţii terapeutici capabili să prevină remodelarea subcelulară şi disfuncţia ventriculară în cursul diabetului zaharat pot fi enumeraţi blocanţii de calciu, beta-blocanţii, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, intervenţiile metabolice şi agenţii antioxidanţi. S-a sugerat că stresul oxidativ din cursul diabetului ar fi rezultatul unui ansamblu de factori cuprinzând hipersimpaticotonia, activarea sistemului renină-angiotensină, ischemia miocardică/hipoxia funcţională şi hiperglicemia prelungită datorată defectului insulinic. Se propune că asocierea dintre stresul oxidativ şi apărarea antioxidantă deficitară este factorul determinant al remodelării subcelulare, al alterărilor calciului celular şi, ca urmare, al cardiomiopatiei diabetice. Dhalla NS, Liu X, Panagia V. *et al.*, Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes, *Cardiovasc. Res.*, 1998 Nov, 40(2), 239-47).

Octavian Popârda

DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ CU PĂSTRAREA PILORULUI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE PANCREAS

C. Pleşa, C. Bradea, V. Strat, M. Chifan, D. Niculescu, E. Târcoveanu, Şt. Georgescu, N. Dănilă, Elena Cotea
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

CEFALIC DUODENOPANCREATECTOMY WITH PYLORIC PRESERVATION (DPCPP) IN THE TREATMENT OF PANCREATIC CANCER (Abstract): Is the aplication of DPCPP at the treatment of pancreatic neoplasia a good reason? We have analised 30 patients with cefalic duodenopancreatectomy (DPC) for biliopancreatic neopasia between 1995- 1999 in 1st Surgical Clinic of Iassy (13 with pyloric preservation). The indications was: - cefalic pancreatic neoplasia (adenocarcinoma- 4 cases (one with cefalic cronical pancreatitis on the intraoperative microscopical examination); - Vater ampulloma (7 cases); - inferior common billiary duct (CBD 1 case); - duodenal adenocarcinoma (1 case). In the same time was operated 265 biliopancreatic diseases (203 mechanical joundice with 132 neoplasic joundice). Results: - better early postoperativelly status of the patients- DPCPP does not give better prognosis; - there are necessary some tehnical skills to depase the important phases of DPCPP. **Key words**: CANCER, PANCRETIC HEAD, PYLOR PRESERVATION.

INTRODUCERE

Prima duodenopancreatectomie cefalică (DPC) a fost efectuată de Kausch (1912, în Germania) şi de Whipple în 1935.

În ciuda îmbunătăţirilor tehnice chirurgicale, supravieţuirea a rămas şi astăzi în general de 5% (s-au raportat şi serii neîntrerupte de 100 de cazuri fără mortalitate perioperatorie cu 20% supravieţuire la 5 ani). (1)

Relativ recentă, duodeno-pancreatectomia cefalică cu prezervarea pilorului (DPCPP) (Traverso-Longmire 1978) a fost aplicată cu succes pentru tumorile ampulare, pentru a îmbunătăţi funcţia postoperatorie imediată a zonei. DPCPP a devenit tehnica standard (mai uşoară, cu rata de morbiditate mult îmbunătăţită). (2)

Am încercat, pe statistica noastră, aplicarea acestei metode - DPCPP şi la neoplasmul de cap de pancreas, cu indicaţii precise, la bolnavii selectaţi.

PACIENŢI, METODĂ ŞI REZULTATE

Am analizat, retropectiv, 30 de bolnavi cu DPC pentru neoplasm biliopancreatic între anii 1995-1999 (din care 13 cu prezervare de pilor).

Indicaţiile au fost:
- adenocarcinom cefalopancreatic (4 cazuri);
- ampulom Vater (7 cazuri);
- neoplasm de căi biliare primitive (CBP) distal (1 caz);
- adenocarcinom de duoden (1 caz).

În această perioadă s-au operat 265 afecţiuni biliopancreatice, din care 203 ictere mecanice (cu 132 ictere neoplazice).

Bolnavii au fost operaţi în majoritate de un singur chirurg.

Protocolul preoperator standard constă în:
- anamneza;
- examen clinic;
- radiografie toracică;
- radioscopie cu duodenografie hipotonă;

- echografie abdominală;
- computer tomografie abdominală (şi pentru artera şi vena mezenterică superioară şi vena portă);
- colangiopancreatografie endoscopică retrogradă.

Refacerea după DPC a constat în anastomoza pancreato-jejunală în 2 planuri, anastomoza biliojejunală termino-laterală într-un plan, anastomoza pilorojejunală într-un plan.

Tehnica DPCPP are 7 paşi (1.2):

1. incizia – mediană, xifoparaombilicală;
2. explorarea – palparea – căutarea metastazelor limfatice, hepatice din rădăcina mezenterului, ligamentului hepatoduodenal, manevra Kocher, expunerea venei cave, venei renale drepte, aortei, se verifică mobilitatea pancreasului, biopsie extemporanee (Haarbrecht – ***chiar dacă admiri anatomopatologul aşa cum fac eu, tot nu-i dai crezare biopsiei extemporanee şi orice masă pancreatică trebuie rezecată, chiar dacă examenul anatomo-patologic este benign*** – lucru confirmat şi într-un caz din seria noastră, când, la examenul extemporaneu, rezultatul a fost de pancreatită cronică, iar, la parafină, de adenocarcinom pancreatic). Dacă biopsiile extemporanee ale ganglionilor de pe marginea dreaptă a venei porte, marginea superioară a duodenului, gâtul pancresului, sunt maligne, se renunţă la DPC;
3. colecistectomia şi disecţia ligamentului hepatoduodenal- mobilizarea colecistului în pat, secţiunea ductului hepatic proximal de intrarea ductului cistic (bont scurt dar bine vascularizat). CBP secţionat este tras în jos împreună cu ganglionii limfatici, lăsând artera hepatică şi vena portă. Se prezervă artera gastrică dreaptă, gastroepiploică dreaptă, eventual artera gastroduodenală;
4. mobilizarea gâtului pancreasului – de sus în jos, pe faţa anterioară a venei porte şi a venei mezenterice superioare;
5. pasul 5 clasic este ***sărit*** (gastrectomie 40%), se prezervă 3 cm din duoden – divizarea pancreasului (se preferă pancreatectomie totală când tumora este aproape de linia de secţiune sau ţesutul pancreatic este moale) (3,4);
6. disecţia vaselor retroperitoneale;
7. secţiunea jejunului după mobilizarea distală a duodenului şi scheletizarea primilor 6-8 cm ai jejunului.

Reconstrucţia după DPCPP include 3 paşi (4,5):

1. pancreatojejunostomie – telescopată în 2 planuri, eventual cu cateter în Wirsung (t-t);
2. hepaticojejunostomie – la distanţă de 12 cm +/- tub Volker (poate fi folosit la fistulografie, se ţine 3 săptămâni);
3. pilorojejunostomie la 50 cm de anastomoza pancreatojejunală, în 2 planuri.

Timpul operator a fost între 4.5-7 ore.

Pierderile de sânge peroperatorii au fost între 200-800 ml.

S-au administrat lichide per os la 72 ore.

A 7-a zi se reia alimentaţia.

Antibioprofilaxia s-a efectuat cu cefalosporine. S-au adăugat Ranitidină, Heparină.

Durata de spitalizare a fost între 10 şi 44 zile.

Complicaţiile recente au constat în pneumonie, abcese intraabdominale, fistulă pancreatojejunală, fistulă biliară.

Complicaţiile tardive au fost hemoragia digestivă superioară, hemoragie intraabdominală la situsul operator, cu reintervenţie.

Trei pacienţi au decedat la scurt timp postoperator (2 în cursul spitalizării). Un pacient a decedat la 3 luni.

Recurenţa locală – un pacient a revenit cu carcinoză peritoneală la 3 luni.

Supravieţuirea – toţi cei 4 pacienţi cu adenocarcinom pancreatic cefalic nu au supravieţuit mai mult de 15 luni. În rest, bolnavii cu DPC PP prezentaţi la control au avut un status ponderal net îmbunătăţit faţă de cei cu DPC fără DPCPP.

În literatură, rata de supravieţuire este asemănătoare pentru neoplasmul de cap de pancreas (7% la 5 ani), din păcate DPCPP pentru neoplasmul de cap de pancreas nu aduce şi sporirea ratei de supravieţuire din cauza lipsei diagnosticului precoce (3,4,5).

Se consideră, cu importanţă pentru rezecabilitatea oncologică, absenţa nodulilor peripancreatici, lipsa invaziei neoplazice a vaselor (artera, venă mezenterică superioră, mezenterica inferioară), margine de secţiune liberă de neoplasm (2).

Mitul că laparotomia apreciază cel mai bine rezecabilitatea nu se confirmă.

Factorii de prognostic constau în gradingul tumoral, radicalitatea rezecţiei (microscopică), nodulii limfatici, mărimea tumorii. Tipul operaţiei nu este factor de prognostic.

Statusul postoperator a prezentat întârziere în golirea gastrică (30% din cazuri), fistula pancreatică (11%), fistula biliară (5%).

Chirurgia singură nu este curativă pentru neoplasmul de pancreas. Acesta necesită chimioterapie şi radioterapie per şi postoperator (5).

DPC pentru neoplasmul de pancreas a fost raportat în 1937 de Brunschwig. În ciuda îmbunătăţirii condiţiilor operatorii şi reanimatorii, mortalitatea la 30 de zile este de 25% (5).

Crile, în 1970, publica un studiu în care arăta că DPC nu are rost în neoplasmul de pancreas, ci trebuie făcut doar by-pass (1).

Shapiro face o paralelă între 2 loturi de câte 24 de cazuri cu anastomoză biliodigestivă simplă şi, respectiv, DPC, arătând că au aceeaşi supravieţuire (5).

În 1987, la John's Hopkins Hospital rata mortalităţii a fost de 2.5% (1).

Trede, Cameron, Fernandez au raportat 100 DPC fără mortalitate la 30 de zile, iar John's Hopkins Hospital 201 cazuri cu DPC cu 21% supravieţuire la 5 ani (la bolnavi cu diametrul tumorii mai mic de 3 cm, margini libere de secţiune, fără noduli limfatici) (1).

În Maryland şi New York s-a demonstrat că DPC este mai bine făcut în centrele cu afluenţă mare de bolanvi cu neoplasm de pancreas, decât în cele cu internări ocazionale (5).

Când DPCPP se face cu ligatura arterei gastroduodenale se pot produce hemoragia bontului duodenal arterial prin enzimele pancreatice (când pancreasul secretă mai mult de 600 ml pe zi) şi necroza bontului duodenal (2).

În studiul nostru, examenul extemporaneu a arătat lipsa ţesutului tumoral periarterial şi când nu s-a făcut ligatura arterei gastroduodenale.

Dificultăţile de evacuare gastrică nu sunt mai mari decât la tehnica standard, dar tamponarea secreţiei biliare este net superioară şi nu s-au înregistrat ulcere peptice.

Rata mortalităţii trebuie să devină mai mică (sub 5% obţinută de Grace – 13 cazuri din 3339) (5).

CONCLUZII

Deşi mic, lotul nostru de bolnavi cu DPCPP (13 cazuri din 30 DPC pe o perioadă de 5 ani) a „împins" metoda şi la cazurile cu neoplasm de cap de pancreas, bine selectate, cu diagnostic efectuat precoce (tumoră sub 3 cm, fără adenopatii peripancreatice, linie de secţiune liberă de neoplasm, topografie în jumătatea inferioară a capului pancreatic).

Evoluţia imediată postoperatorie la bolnavii cu DPCPP (inclusiv la cei cu cancer de pancreas) este net favorabilă faţă de cei cu DPC fără PP. Din păcate, supravieţuirea la distanţă nu este influenţată.

Trebuie insistat în disecţia tuturor ariilor ganglionare în vederea unui diagnostic anatomopatologic extemporaneu pentru a ne opri la timp de la un DPC paleativ.

DPCPP este o metodă fezabilă numai mâinii cu experienţă în DPC (în lotul nostru majoritatea au fost efectuate de un chirurg antrenat, cu o bogată cazuistică în domeniu).

Nu trebuie să uităm că în DPCPP anestezia şi terapia intensivă de un înalt nivel sunt indispensabile.

Se pare că s-a creat o şcoală de chirurgie la Iaşi în neoplasmul de pancreas care cu siguranţă va dăinui.

BIBLIOGRAFIE

1. Lillemae K.D., Camera J.L., Pancreatoduodenectomy does it have a rol in the palliation of pancreatic cancer?, *Ann. Surg.*, 1996, 223, 718-728.
2. Nagai H., Ohki J., DPC with preservation of pilor and GDA, *Ann. Surg.*, 1996, 223, 2, 194-198.
3. Sperti C., Pasquali C., Padua - Recurence after rezection for ductal adenocarcinom of the pancreas, *World J. Surg.*, 1997, 21, 2, 195-200.
4. Tyler D.S., Evans D.B., Reoperative DPC, *Ann. Surg.*, 1994, 219, 2, 211-221.
5. Trede M., Survival after DPC, *Ann. Surg.*, 1990, 211, 4, 447-458.

NOUTATE

COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICĂ LA COPIL

Colecistectomia laparoscopică este o operaţie comună în chirurgia adultului, dar rareori practicată la copil. Autorii au fost curioşi să tragă concluzii după primele 100 colecistectomii practicate laparoscopic, efectuate între 1991-1998. Cazurile au fost selectate dintr-o comunitate cu multă populaţie de vârstă pediatrică. Pacienţii au avut vârste între 2 ani şi 20 de ani, cu o vârstă medie de aproximativ 8 ani. Numai 19 pacienţi au avut litiază colecistică prin boala hemolitică, iar 2 pacienţi au avut dischinezie biliară.Un numar de 78 copii au fost operaţi „la rece", iar 22 au necesitat tratament în urgenţă pentru complicaţii ale litiazei veziculare : colecistita acută (7 cazuri), icter şi durere (6 cazuri), pancreatita acută cu calculi (5 cazuri), colică biliară (4 cazuri). Toţi cei 6 pacienţi care prezentau icter au beneficiat de colangiopancreatografia retrogradă (ERCP) înaintea colecistectomiei laparoscopice. Doi pacienţi au avut explorarea laparoscopică a coledocului. Timpul operator şi spitalizarea postoperatorie au fost semnificativ mai lungi la cazurile complicate faţă de cazurile tratate electiv, la rece. Nu au fost necesare reintervenţii, nu s-au înregistrat traumatisme ale coledocului sau altui viscer şi nu au existat calculi restanţi. Autorii consideră că metoda colecistectomiei laparoscopice la copil este eficace şi posibilă pentru ablaţia veziculei biliare. Rămâne în discuţie rolul colangiografiei şi colangiopancreatografiei retrograde. (Holcomb III GW, Morgan MW, Neblett III WW et. al. ; Laparoscopic Cholecystectomy in Children : Lessons Learned From the First 100 Patients, *J. Pediatr. Surg.*, 1999, 34, 8, 1236-1240).

Gabriel Aprodu

ACALAZIA CARDIEI LA COPIL - POSIBILITĂŢI DIAGNOSTICE ŞI OPŢIUNI TERAPEUTICE

G. Aprodu*, D.G. Goţia*, Simona Gavrilescu, D. Apostol*, Doina Nedelcu*, B. Savu*, V. Munteanu*, A. Vlad, M. Burlea***, Amelia Andrieş*****

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Iaşi
Spitalul de Copii „Sf. Maria"
* Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică
** Serviciul de Radiologie
*** Clinica a V-a Pediatrie-Gastroenterologie

ACHALASIA IN CHILDREN : DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES AND THERAPEUTICAL OPTIONS (Abstract) : Achalasia is a functional disorder of the distal esophagus, which fails to relax during swallowing. Altough being rare, this disorder is the source of a significant morbidity, including developmental disorders in children. Several therapeutical options are available : myorelaxants administration, esophageal dilations and surgery- distal esophageal myomectomy followed by an antireflux procedure. The paper introduces our experience in treating a number of 5 children between 1991 and 1998. **Kew words**: ACHALASIA, CHILDREN, MYOTOMY, ANTIREFLUX.

INTRODUCERE

Acalazia cardiei sau megaesofagul congenital reprezintă o alterare funcţională a sfincterului esofagian interior care nu se mai relaxează în timpul deglutiţiei. Deşi este o afecţiune rară, acalazia generează o simptomatologie zgomotoasă şi influentează în mod cert creşterea copilului. Tratamentul afecţiunii include : dilataţii pneumatice sau hidrostatice, trâtament medicamentos pentru relaxarea sfincterului esofagian interior sau intervenţie chirurgicală constând în miomectomia segmentului distal al esofagului.

Există, fară indoială, modalităţi diferite de abord chirurgical şi diferenţe de opinie privind utilizarea, ca metoda complementară, a operaţiei antireflux. Lucrarea de faţă cuprinde referiri la 5 cazuri de megaesofag congenital tratate în clinica de chirurgie din Iaşi în perioada 1991-1998.

MATERIAL ŞI METODĂ

În ultimii 8 ani în clinica noastră au fost internaţi şi trataţi 5 copii cu diagnosticul de acalazia cardiei (megaesofag congenital). Copiii, 3 fete şi 2 baieţi, cu vârste cuprinse între 12 ani şi 3 luni şi 15 ani şi 6 luni, au provenit din mediul rural şi toţi au fost diagnosticaţi în prealabil în clinicile de pediatrie.

Simptomatologia a fost mai degrabă frustă şi boala a fost bine suportată. Dealtfel toţi cei 5 copii au descris simptomele ca având un debut de aproximativ trei luni. Pe primul plan au fost disfagia şi durerile retrosternale întâlnite la toţi cei 5 pacienţi. Durerile retrosternale erau în strictă legătură cu prânzurile. Trei copii au prezentat vărsături post prandiale, din care un caz a avut vărsături cu alimente nedigerate şi o mare cantitate de mucus. Nici un copil nu a prezentat pneumopatii repetate şi toţi aveau o dezvoltare somatică normală.

Diagnosticul bolii a fost stabilit în clinici de pediatrie şi bolnavii ne-au fost trimişi cu diagnosticul stabilit. Posibilităţile de diagnostic au fost restrânse. În afara unui examen clinic amănunţit s-a efectuat tranzit baritat la toţi cei 5 copii. Imaginile radiologige

au fost patognomonice relevând o dilatare a esofagului deasupra unei zone de strâmtorare concentrică la joncţiunea cardioesofagiană. Uneori zona de strâmtorare *urcă* 3-4 centimetri cranial de joncţiunea eso-gastrică şi se însoţeşte de o dilataţie impresionantă a esofagului deasupra stenozei. Ultimele 3 cazuri au beneficiat de explorare endoscopică ce a pus în evidenţă stenoza supracardială, leziuni de esofagită la locul dilataţiei esofagului distal. Nu s-a verificat motilitatea esofagiana şi nu s-a pus în evidenţă absenţa relaxării sfincterului esofagian distal. De asemenea nu s-a practicat fluoroscopie.

Tratamentul a fost în exlusivitate chirurgical şi a constat în esocardiomiotomie longitudinală extramucoasă, după tehnica Heller. S-a asociat întotdeauna şi un procedeu antireflux şi a fost ales procedeul Gavriliu, după cum este recomandat în tratatul lui Raffensperger.

REZULTATE

Toţi bolnavii au evoluat favorabil. Simptomatologia s-a remis complet, copii necesitând internare încă 8 zile postoperator. Nu au existat complicaţii postoperatorii. Trei bolnavi au revenit la control la 1 lună, apoi la 6 luni de la intervenţie şi s-a constatat evoluţia favorabilă. Nici un bolnav nu s-a prezentat ulterior pentru control la 1 an de la intervenţie.

DISCUŢII

Acalazia este o afecţiune rară. Lemmer (1) comunică 6 cazuri la 22 000 de internari în spitalul din Michigan, Mott Children's Hospital, pe o perioadă de 4 ani (1980-1984). Myers (2), într-un studiu larg, adunând cazuri din întreaga lume, număra 175 cazuri. Boala este rareori diagnosticată la vârstă mică şi doar 5% din cazuri sunt diagnosticate inaintea vârstei de 15 ani (3). Din 287 de pacienti cu acalazie internaţi în clinica Mayo, 15 au avut debutul înaintea vârstei de 15 ani (4). Din punctul nostru de vedere este interesant să constatăm vârsta mare a copiilor la debutul bolii, aproximativ 14 ani, şi absenţa semnelor de tulburare a procesului de creştere (toti pacientii au avut o dezvoltare fizica normală). Simptomatologia este zgomotoasă, durerile retrosternale, disfagia şi vărsaturile sunt tipice. Cu toate acestea, diagnosticul în toate cele 5 cazuri prezentate a fost tardiv. Boala este cel mai frecvent diagnosticată cu ajutorul tranzitului baritat, dar metode moderne, sofisticate, pot confirma diagnosticul (endoscopia esofagiană, manometria esofagiană).

Tratamentul acalaziei a suscitat numeroase controverse şi s-au făcut referiri la :

a. terapia medicamentoasă ;
b. dilataţiile pneumatice ale esofagului interior ;
c. intervenţii chirurgicale - esofagectomia asociată sau nu cu operaţie antireflux.

a) Tratamentul medicamentos - s-a administrat nifedipină şi s-au obţinut rezultate bune pe termen scurt (6,7). Acest mod de tratament ar putea fi făcut bolnavilor cu contraindicaţii chirurgicale.

b) *Dilataţiile pneumatice* - nu s-au aplicat încă la noi în ţară pentru megaesofagul congenital la copil. Este o tehnică ce a fost iniţial aplicată la adult dar există date în literatură în legatură cu folosirea ei la copil (3,8,9,15). Este o procedură sigură pentru copilul mare şi care nu necesită o anestezie generala.

c) *Tratamentul chirurgical.* Deşi boala este cunoscută din 1674 descrisă fiind de Thomas Willis, până în 1913 nu a avut tratament. În acel an, Heller, citat de Nakayama (11), a descris cardioesofagomiotomia longitudinală extramucoasa. Numeroşi autori citaţi de Myers (10) au contribuit cu îmbunătăţiri tehnice la reuşita intervenţiei. La copil este recomandat abordul abdominal (11, 12). La lotul prezentat s-a practicat intervenţia pe cale abdominală la toti cei 5 copii.

Alţi autori folosesc calea toracică (1) şi au adus modificări tehnicii iniţiale a lui Heller. Asocierea intervenţiei antireflux după esocardiomiotomie poate fi făcută selectiv (13), dar cel mai des chirurgii preferă de rutină să practice acest procedeu (4). Dintre procedeele antireflux s-a ales tehnica lui Gavriliu care abate un segment din mare tuberozitate şi îl plaseaza anterior peste soluţia de continuitate de pe faţa anterioara a joncţiunii esogastrice, la locul miotomiei (14).

CONCLUZII

Datele din literatură relevă că diagnosticul bolii, deşi sugerat cu usurinţă de tranzitul baritat, ar fi precizat cu acurateţe cu ajutorul manometriei esofagiene. Tratamentul chirurgical pare totuşi de elecţie şi este preferat altor metode. Rămâne în contiuare să se desfăşoare aceeaşi dispută între adepţii abordului toracic şi cei ai abordului abdominal al esofagului. În privinţa necesităţii asocierii unui gest antireflux există un consens general.

BIBLIOGRAFIE

1. Azizkhan R.G., Tapper D., Eraklis A., Achalasia in CHildhood : A 20 Years Experience, *J. Ped. Surg.*, 1980, 15 (4), 453-456.
2. Ballantine F.V.N., Fitzgerald J.F., Grosfeld J.L., Transabdominal Oesophagomyotomy for Achalasia in Children, *J. Ped. Surg.*, 1980, 15 (4), 457.
3. Berquist W.E., Byrne W.J., Ament M.E., Achalasia : Diagnosis, Management and Clinical Course in 16 Children, *Paedriatics*, 1983, 71, 798-805.
4. Buick R.G., Spitz L., Achalasia of the Cardia in Children, *Br. J. Surg.*, 1985, 72, 341-343.
5. Gavriliu D., Aspects of Esophageal Surgery, *Curr. Probl. Surg.*, 1975, 12, 29.
6. Hamza A.F., Awad H.A., Hussein O., Cardial Achalasia in Children : Dilation or Surgery ?, *Eur. J. Ped. Surg.*, 1999, 5, 299-302.
7. Lemmer J.H., Coran A.J., Wesley J.R., Pooley T.Z. jr., Byrne W.J., Achalasia in Children : Treatment by Anterior Esophageal Myotomy (modified Heller operation), *J. Ped. Surg.*, 1985, 20 (4), 333-338.
8. Maksimak M., Perlmutter D.H., Winter H.S., The Use of Nifedipine for the Treatment of Achalasia in Children, *J. Gastroenterol. Nutr.*, 1986, 5, 883-886.
9. Murray G.F., Bataglini J.W., Keagy B.A., Selective Application Fundoplication in Achalasia, *Ann. Thor. Surg.*, 1984, 37, 185-188.
10. Myers N.A., Stephen G.J., Russell T., Achalasia of the Cardia in Children : A Worldwide Survey, *J. Ped. Surg.*, 1994, 29 (10), 1375-1379.
11. Nakayama D.K., Shorter N.A., Boyle J.T., Pneumatic Dilatation and Operative Treatment of Achalasia in Children, *J. Ped. Surg.*, 1987, 22, 619-622.
12. Okike N., Payne W.S., Neufeld D.M., Oesophagomyotomy Versus Forceful Dilatation for Achalasia of the Oesophagus. Results in 899 Patients, *Ann. Thor. Surg.*, 1979, 28, 119-123.
13. Raffensperger J.G., Swenson's Pediatric Surgery, 5th Edition, Appleton & Lange, 93, 822.
14. Smith H., Buick R.G., Booth I., The Use of Nifedipin for the Treatment of Achalasia in Children, 1986, 7, 146.
15. Taylor R.G., Myers N.A., Achalasia of the Cardia in Children : A Retrospective Review of 20 Cases, *Ped. Surg. Int.*, 1989, 4 (4), 386-369.

NOUTATE

SCĂDEREA MORTALITĂŢII PRIN CANCER MAMAR: UN NOU PUNCT DE VEDERE

La începutul anului trecut mass media medicală internaţională a fost confruntată cu reacţiile publicate la adresa unui studiu suedez în ceea ce priveşte eficienţa screeningului mamografic şi impactul acestuia asupra mortalităţii. Articolul incriminat, „Screeningul mamar nu previne decesul prin cancer" a fost aspru criticat. În urma acestor controverse, însă, este necesar de a răspunde la o întrebare crucială în epidemiologie şi anume dacă beneficiile depistării precoce şi/sau ale tratamentului pot fi obiectivate şi cum pot fi ele evaluate în mod separat. În ultimii ani mortalitatea prin cancer mamar a scăzut cu 5% în SUA (1991-1995) şi respectiv 15% în Anglia (1989-1997). Pentru explicarea acestei evidenţe se pot afirma următoarele: 1. Cantitativ, beneficiile individuale aduse de screening, terapia modernă şi modificarea permanentă a factorilor de risc populaţional sunt dificil de diferenţiat. 2.Terapia modernă (polichimioterapia în premenopauză şi tamoxifenul în postmenopauză) este responsabilă de scăderea mortalităţii prin cancer mamar, fapt devenit evident la sfîrşitul anilor '80, fiind obiectivat prin numeroase trialuri clinice randomizate. 3. Dacă screeningul mamografic aduce un beneficiu în scăderea mortalităţii, aceasta va deveni evident abia la sfîrşitul anilor '90. În Suedia programul de screening a început în 1989 şi a devenit complet activ între1991-1997 În Anglia, acesta a fost introdus în anii '80. Probabil că roadele screeningului şi-au adus deja o parte din beneficiu, aceasta însă trebuie să fie demonstrată statistic. Nu trebuie uitat că screeningul prin el însuşi nu este util; eficient este un program naţional de screening care să includă şi paşii terapeutici optimi de urmat, pentru fiecare caz în parte. Deocamdată singurul trial unanim acceptat este cel canadian din 1992 în care au fost incluse femei între 50-59 ani, din care o treime depistate mamografic în stadii incipiente. Mortalitatea la 7 ani nu a arătat nici o diferenţă faţă de grupul de control. Noutăţile în acest studiu vor fi publicate ulterior. 4. Riscul populaţional (factori de risc şi factori protectori) este necunoscut şi are limite largi de variaţie, influenţând incidenţa şi mortalitatea. În parte, aceşti factori şi-au păstrat locul în etiopatogenia cancerului mamar. O excepţie însă, este legată de numărul naşterilor, vârstă şi nuliparitate. Astfel, retrospectiv, s-a observat o creştere a riscului de mortalitate la femeile născute la sfîrşitul sec. XIX şi începutul sec. XX, deşi în acea perioadă predomina multiparitatea la vârste tinere. Dimpotrivă a scăzut mortalitatea la femeile ce au născut în timpul Marii Recesiuni şi al celui de-al II-lea Război Mondial când paritatea a fost în scădere. Femeile născute după 1945 au născut la vârste mai înaintate, deci mortalitatea prin neoplasm mamar ar trebui să crească. Ele au ajuns acum la vârsta critică de 50-60 ani, însă mortalitatea prin neoplasm mamar este în scădere la această grupă de vârstă. Sunt greu de definit alţi factori de risc care să explice această inadvertenţă. Copii din această generaţie sunt mai înalţi decît părinţii lor şi sunt primii care au beneficiat de contraceptive orale toată viaţa. Obezitatea - factor protector la tinere - a crescut dar nu poate cu adevărat să explice această anomalie. Pentru o mai bună înţelegere, David Forman(Leeds-Anglia), îşi propune să studieze contextul factorilor etiologici implicaţi la femeile ce au trăit la mijlocul secolului XIX. În acest context, incomplet elucidat, se poate spune că factorii de risc pentru neoplasmul mamar legaţi de statusul reproductiv feminin îşi pierd astăzi interesul. (T. Reynolds, Declining Breast Cancer Mortality: What's Behind It?, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1999, 91/9, 25-29).

Elena Muşat

EVALUAREA PROGNOSTICULUI ÎN SEPSISUL CU BACILI GRAM-NEGATIVI PRIN SCORUL SAPS II (SCORUL FIZIOLOGIC ACUT SIMPLIFICAT)

Lucia Grigore*, Antonia Poiată**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica de Boli Infecţioase Iaşi
** Disciplina de Microbiologie

EVALUATION OF SEPSIS PROGNOSIS USING SAPS II (THE SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGICAL SCORE) (Abstract): The simplified acute physiological score (SAPS II), the only valid score in sepsis according Pilly(1997) includes 17 variables: 12 physiological variables, age, type of admission and 3 variables that reffer to the background diseases: AIDS, neoplasm and haematologic malignant diseases. SAPS II was used in 30 pacients with sepsis. The evaluation for each variable were between 0-26 points. Our data suggest that values over 0.552 coincided with death in 12 pacients and values below 0.552 coincided with a favourable course in 18 pacients. **Key words**: SEPSIS, PROGNOSTIC, SAPS

INTRODUCERE

În ultimele două decenii, specialiştii în terapie intensivă au propus câteva scoruri prognostice, dintre care unele au fost introduse în practică. Realizat în 1981, scorul APACHE, care include 34 variabile evaluate de la 0 la 4 (pentru fiecare variabilă a fost aleasă valoarea cea mai anormală obţinută în primele 32 ore de la internare), reprezintă o modalitate de clasificare a pacienţilor din unităţile de terapie intensivă pe baza riscului de deces (3).

Sistemului APACHE i s-au adus critici privind numărul mare de variabile care trebuiau măsurate pe parcursul a 32 de ore afectate înregistrării de date.

APACHE II, introdus în 1985, foloseşte o tehnică statistică multivariabilă, numită analiza regresivă logistică, care transformă informaţiile privind boala pacientului, starea chirurgicală şi scorul APACHE în probabilitatea decesului exprimată prin puncte. APACHE II reduce numărul de variabile fiziologice prin eliminarea celor mai puţin frecvent măsurate (osmolaritatea, lactatul, pH-ul seric).

În urma modificărilor, APACHE II realiză un punctaj total pentru fiecare pacient, obţinut din scorul APS (Acute Physiologic Score), punctajul vârstei şi punctajul bolilor cronice.

Scorul APACHE III (1991) constituie o versiune ameliorată a scorului APACHE II şi rezultă din cumularea a 3 grupe de variabile: 20 variabile fiziologice, vârsta, afecţiunile cronice.

Le Gall şi colab.,(1984), a introdus un scor fiziologic acut simplificat (SAPS) care utiliza cele mai anormale valori pentru 13 variabile obţinute după 24 ore de la internare. Valoarea predictivă este de 87,7% (1,4).

Scorul acut fiziologic simplificat (SAPS II) a fost propus pe baza studiului comun European şi Nord-American, realizat pe pacienţii din secţii de terapie intensivă (10 ţări europene şi 2 state nord-americane), în anul 1992.

Problema lipsei valorilor unor parametri a fost rezolvată prin acceptarea considerării ca normale (de ex. oxigenul solvit nu este în general măsurat la pacienţii non-ventilaţi).

Pilly (1997) îl consideră singurul scor aplicabil în prezent în septicemii.

Indiferent de sistemul de prognostic ales, datele din literatură arată că eficienţa scorurilor este comparabilă în ceea ce priveşte sensibilitatea şi specificitatea (4,6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Din lotul de pacienţi cu septicemie, spitalizaţi în perioada 1987-1996, am selectat 30 bolnavi ale căror caracteristici sunt prezentate în tabelul I.

TABELUL I

Numărul pacienţilor, sexul, vârsta, rata mortalităţii la pacienţii adulţi incluşi în studiu

Caracteristici	Număr	%
Vârsta :		
media 43,6 ani		
limite 15-73 ani		
Sexul :		
Bărbaţi	12	40
Femei	18	60
Diagnostic :		
septicemie cu BGN	17	56,7
septicemie cu floră mixtă	13	43,3
supravieţuitori	12	40
Decedaţi	18	60

Din cei 30 de pacienţi 56,7% au fost diagnosticaţi cu septicemie cu BGN, iar 43,3% cu septicemie cu floră mixtă. Au predominat femeile (60%).

Punctajul acordat fiecărei variabile a fost între 0-26 (0-3 pentru temperatură, între 0-26 pentru scorul Glasgow apreciat anterior sedării). În cazul variabilelor fiziologice s-au avut în vedere valorile cele mai anormale înregistrate după 24 ore de la internare.

Scorul SAPS II calculat pentru fiecare pacient a fost utilizat pentru ecuaţia regresiei logistice, prin care se realizează convertirea acestui scor în probabilitate de deces în spital.

În tabelul II se prezintă variabilele, limitele şi punctele care se au în vedere în evaluarea SAPS II.

Calcularea probabilităţii mortalităţii

Primul pas în calcularea probabilităţii mortalităţii în spital constă în deducerea logitului, conform ecuaţiei regresiei logistice :

$$\text{logit} = \beta_0 + \beta_1 \text{ (SAPS II score)} + \beta_2 (\ln (\text{SAPS II} + 1)) =$$
$$= -7{,}7631 + 0{,}0737 \text{ (SAPS II score)} + 0{,}9971 (\ln (\text{SAPS II} + 1))$$

Următorul pas în calcularea probabilităţii morţii în spital constă în aplicarea ecuaţiei :

$$Pr(y = 1/\text{logit}) = e^{\text{logit}}/(1 + e^{\text{logit}})$$

Pr = probabilitatea, e = constantă matematică = 2,7182818, (care reprezintă baza logaritmului natural).

REZULTATE

Scorul include 17 variabile : 12 variabile fiziologice, vârsta, tipul de admisie şi 3 variabile referitoare la bolile de fond : sindromul imunodeficienţei dobândite, neoplasm, boli maligne hematologice. Pentru pacienţii care au avut mai multe evaluări SAPS, acestea s-au făcut la intervale de 1-2 zile.

TABELUL II

Scorul fiziologic acut simplificat (SAPS II) ; variabile şi puncte care se acordă

Variabile \ Puncte :	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Vârsta în ani												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		>90
Frecvenţa cardiacă (bătăi/min)				<40							40-69	70-119				120-159		>160								
Presiunea sistolică (mm Hg)		<70						70-99				100-199		>200												
Temperatura corpului (°C)												<39°			>39											
Presiunea oxigenului (mm Hg/FIO_2)				<100	100-199		>200																			
Debit urinar (l/zi)				<0.5					0,5-0,999			>1														
Uree serică (g./l)												<0.6					0,6-1,79				>1,8					
Nr. Leucocite $10^3/mm^3$			<1									1-19,9			>20											
Potasiu seric (mEq/l)										<3		3-4,9			>5											
Natriu seric (mEq/l)								<125				125-144	>145													
Rezerve alcaline (mEq/l)							<15			15-19		>20														
Bilirubina (mg/dl)						9-10						<4				4-5,9				>6						
Scor Glasgow		<6	6-8					11-13				14-15														
Boli cronice																				can-cer	B.H M.				SIDA	
Tipul de admisie												Prog. Chir.					Med		Nep Chir							

Prog. Chir. = programat chirurgical ; Nep. Chir. = neprogramat chirurgical ; Med. = admis medical ; B.H.M. = boli hematologice maligne

Câte un exemplu de calcul al probabilităţii riscului de deces pentru pacient recuperat şi decedat, este redat mai jos (2):

Valoarea care se abate cel mai mult de la normal a fost definită ca fiind valoarea ce asigură cel mai mare număr de puncte SAPS.

TABELUL III

Evaluarea punctajului pentru SAPS II, în cazul a doi pacienţi cu sepsis

Parametri	Pacient recuperat	Puncte	Pacient decedat	Puncte
Vârsta	15 ani	0	52 ani	7
Frecv. Cardiacă	100/min	0	100/min	0
Tens. Sistolică	115 mmHg	0	90mmHg	5
Temperatura	38,8°C	0	36,8°C	0
Diureza	0,9l/24h	4	0,1l/24h	11
Uree	0,35g/l	0	0,36g/l	0
Globule albe	17.700/mm^3	0	6.100/mm^3	3
Potasiu	3,5mEq/l	0	3mEq/l	0
Natriu	135mEq/l	0	123mEq/l	5
Rezerva alcalină	29mEq/l	0	8mEq/l	6
Bilirubina	10mg/dl	0	39mg/dl	0
Scor Glasgow	10	7	3	26
Boli cronice	-	0	hepatom cu metastaze	9
Tip de admisie	medical	6	medical	6
	Total punctaj	17		78

Ecuaţiile calculului probabilităţii de deces pentru pacientul recuperat: a) şi pentru pacientul decedat b), sunt date mai jos:

a) $\text{logit} = \beta_0 + \beta_1$ (SAPS II score) $+ \beta_2$ (ln (SAPS II + 1)) =
- 7,7631 + 0,0737 (SAPS II score) + + 0,9971 (ln (SAPS II + 1)) =
- 7,7631 + 0,0737 (17) + 0,9971 (ln (17+1)) = -3,628

$Pr(y = 1/\text{logit}) = e^{\text{logit}}/(1 + e^{\text{logit}}) = e^{-3.628}/(1+e^{-3.628}) = 0,025$

b) $\text{logit} = b_0 + b_1$ (SAPS II score) $+ b_2$ (ln (SAPS II + 1)) =
- 7,7631 + 0,0737 (SAPS II score) + + 0,9971 (ln (SAPS II + 1)) =
- 7,7631 + 0,0737 (78) + 0,9971 (ln (78+1)) = 2,342

$Pr(y = 1/\text{logit}) = e^{\text{logit}}/(1 + e^{\text{logit}}) = e^{2.342}/(1+e^{2.342}) = 0,912$

În tabelul IV sunt prezentate valorile ecuaţiei logit şi probabilitatea (Pr) morţii în spital (2).

TABELUL IV

Valorile „logit" şi ale probabilităţii decesului în spital pentru lotul de 30 pacienţi spitalizaţi

Nr.crt.	Logit	Probabilitate	Nr.crt.	logit	Probabilitate
1	-3,628	0,025	15	-1,610	1,166
2	-0,439	0,391	16	-1,112	0,247
2	-2,341	0,087	17	-2,671	0,064
3	-2,234	0,096	18	2,671	0,064
4	-2,560	0,071	19	2,082	0,889
5	-1,814	0,140	20	2,686	0,936

TABELUL IV *(continuare)*

Valorile „logit" şi ale probabilităţii decesului în spital pentru lotul de 30 pacienţi spitalizaţi

Nr.crt.	Logit	Probabilitate	Nr.crt.	logit	Probabilitate
6	-2,128	0,106	20	2,942	0,949
7	-1,712	0,152	21	1,646	0,838
8	-3,500	0,029	22	1,908	0,870
9	-1,509	0,181	23	2,342	0,912
9	-0,251	0,437	24	0,486	0,619
10	-1,509	0,181	25	1,026	0,736
11	-2,899	0,052	26	0,212	0,552
12	-4,982	0,006	27	1,908	0,870
13	-5,380	0,004	28	0,667	0,660
14	-1,918	0,128	29	0,667	0,660
			30	0,304	0,575

DISCUŢII

Colectarea datelor pentru realizarea SAPS II, este simplu şi uşor de realizat, necesitând un consum mic de timp.

Acest model de calculare a riscului de deces în spital se bazează pe starea fiziologică, la care s-au adăugat, pentru îmbunătăţirea criteriilor discriminatorii, trei elemente clinice: boli cronice de fond (cancer metastatic, boli hematologice maligne, SIDA). În cazul în care au lipsit unele valori, acestea au fost considerate ca fiind în limite normale.

Dacă pentru alte sisteme de evaluare a probabilităţii de deces este necesară specificarea unui singur diagnostic, în cazul SAPS II probabilitatea mortalităţii se calculează pe baza ecuaţiei de regresie logistică, direct din scor.

Valoarea scorului SAPS II şi probabilitatea, nu sunt absolute pentru a estima riscul mortalităţii unui pacient.

Rezultatele obţinute în evaluarea riscului de deces pentru cei 30 de pacienţi investigaţi arată că modelul SAPS II este calibrat corect. Din cei 18 subiecţi supravieţuitori, 16 au avut valoarea Pr de 0,004-0,024. Pentru doi pacienţi, urmăriţi în dinamică s-au obţinut valori care indică o modificare a evoluţiei stării clinice şi fiziologice, diferită de cea sugerată de rezultatul scorului SAPS II.

Astfel la un pacient care a cumulat 47 de puncte (Pr=0,31), ne aşteptam la o evoluţie severă, spre deces, dar starea s-a ameliorat, obţinându-se, la 24 ore după primul test, o valoare Pr=0.087 (deci un prognostic favorabil).

Celălalt pacient, iniţial cu Pr=0,181, la care evoluţia părea favorabilă, după 24 ore a obţinut o valoare Pr=0,437, sugerând o înrăutăţire a stării lui. Acest pacient al cărui risc de deces a crescut, a fost externat la cererea familiei.

Toţi pacienţii decedaţi au avut valoarea probabilităţii de deces, Pr, apropiată de valoarea 1(0,949-0,552)(tabel IV).

Probabilitatea mortalităţii evaluată pe baza SAPS II este un punct de pornire pentru evaluarea eficienţei asistenţei acordate.

Indicaţiile sunt valabile pentru ziua aplicării scorului. Scorul se poate modifica în plus sau în minus în următoarele zile; deci, punctajul prezintă mai mult evaluarea statusului actual decât a celui viitor. Valoarea la cazurile vindecate nu a depăşit 49 puncte. La cazurile decedate, valorile au fost întotdeauna > 54 puncte.

Colectarea zilnică a valorilor necesare SAPS II ar fi o modalitate mai eficientă pentru evaluarea evoluţiei.

CONCLUZII

1. Conform testului SAPS II, pacienţii supravieţuitori diagnosticaţi cu sepsis au întrunit ≤ 49 puncte, iar cei decedaţi ≥ 54 puncte.
2. În lotul de 30 pacienţi, pentru care s-a calculat probabilitatea decesului, valorile de peste 0,552 au coincis cu sfârşitul letal pentru 12 bolnavi (40%).
3. Valorile < 0,552 au coincis cu o evoluţie favorabilă la un număr de 18 pacienţi (60%).
4. Indicaţiile obţinute prin SAPS II au avut doar o valoare orientativă pentru un anumit moment, cu 6,6% rezultate fals pozitive.

BIBLIOGRAFIE

1. Abizanda R., Marse P., Abadal J.M., Simplified acute physiology score, *Crit. Care Med.*, 1985, 13, 157-158.
2. Grigore L., *Septicemiile cu bacili gram-negativi. Contribuţii la studiul asupra etiologiei clinice şi frecvenţa în septicemii cu bacili gram-negativi*, Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1998.
3. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D., APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation: A physiologically based classification system, *Crit. Care Med.*, 1981, 9, 591-599.
4. Le Gall R.J., Lemeshov S., Saulnier F., Concepts in Emergency and Critical Case. A new simplified acute Physiology score (SAPS II) based on a European/North American Multicenter Study, JAMA, 1993, 22, 29, 2957-2963.
5. Le Gall R.J., Lotrat P., Alperovtch A., A simplified acute Physiology score for ICU patients, *Crit Care Med*, 1984, 12, 975-981.
6. Verde G., Bobbiopalavacini F., Cornara G., Evaluation of SAPS, APACHE II and sepsis score in predicting multiple organ failure development, *Crit. Care Med.*, 1988, 14, 223-227.

NOUTATE

CONVERSIA MEDICAŢIEI AINS ÎN INHIBITORI COX-2 SELECTIVI

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene au ca principal mecanism de acţiune reducerea formării de prostaglandine, prostacicline şi tromboxani, prin inhibarea ciclooxigenazei (COX). Dintre cele două izoenzime cunoscute în prezent, COX-1 şi COX-2, responsabilă de efectele adverse severe, în special la nivel gastrointestinal se consideră a fi COX-1, prezentă îndeosebi în mucoasa gastrică şi la nivelul rinichilor. Cercetările din ultimii ani au încercat prin modificări chimice adecvate transformarea unor antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori neselectivi, în inhibitori selectivi ai COX-2. Modificările chimice au vizat în primul rând gruparea carboxil prezentă în structura multor antiinflamatoare nesteroidiene. Astfel de modificări realizate în structura indometacinei şi acidului meclofenamic a condus la obţinerea unor compuşi de tip ester sau amido, inhibitori activi şi selectivi pentru COX-2. În seria indometacinei s-a constatat că esterii şi amidele primare şi secundare sunt mai activi comparativ cu amidele terţiare. Pentru compuşii derivaţi ai acidului meclofenamic, s-a observat că numai derivaţii amido inhibă COX-2, derivaţii ester fiind inactivi sau neselectivi. Compuşii studiaţi s-au dovedit activi atât în experienţele in vitro cât şi în vivo. (Kalgutar AS, Crews BC, Rowlinson SW, Marnett AB, Kozak KR, Remmel RP, Marnett LJ. Biochemical based design cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97 (2), 925-930).

Lenuţa Profire

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

REZULTATELE TRATAMENTULUI MULTIMODAL ÎN TIMOAME

Lidia Andriescu*, Anda Ioana Buiuc, C.Dolinescu*, C. Dragomir*, Elena Albulescu****
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica a III-a Chirurgie
**Clinica Radiologie Oncologie

MULTIMODALITY TREATMENT OUTCOME OF INVASIVE THYMOMAS (Abstract) The aim of the study was to analyze the progression of invasive thymomas associated with myastenia gravis, after the resection and the progression of unresectable invasive thymomas with a combined chemoradiotherapy. The study was performed on two groups of patients: 8 patients with invasive thymomas and myastenia gravis operated at the 3rd Surgical Clinic between 1986-1999; 4 patients with unresectable invasive thymomas treated at the Radiology-Oncology Clinic by combined chemoradiotherapy, between 1993-1998. The results are presented for each group of patients, separately. Conclusion: The best treatment of invasive thymomas is the multimodal one. The timing of each method was established based on the collaboration between surgeons, medical oncologists, radiotherapists and neurologists, depending on the characteristics of each patient. **Key words**: INVASIVE THYMOMAS, MIASTENIA GRAVIS, THYMIC CARCINOMA, SURGERY, RADIOTHERAPY, CHEMOTHERAPY

INTRODUCERE

Timoamele reprezintă cea mai comună tumoră a mediastinului antero-superior. Timoamele invazive sunt relativ rare, reprezentând 0,2-1,5% din toate neoplaziile (2). Din punct de vedere histologic, timoamele se dezvoltă din epiteliul timusului, independent de prezenţa şi numărul limfocitelor; după preponderenţa celulară. Lewis le clasifică în: *tip epitelial*, *tip limfocitar*, *tip limfoepitelial* sau mixt. Rosai împarte timoamele în: *timoame benigne* (încapsulate), *timoame maligne tipul I* (invazive macroscopic sau microscopic) şi *timoame maligne tipul II* (carcinoame timice caracterizate prin prezenţa atipiilor celulare) (6).

Timoamele se pot însoţi de sindroame paraneoplazice diverse, din care, cu o frecvenţă crescută, se întâlneşte sindromul de *miastenia gravis*, evaluat şi încadrat în stadiile clinice Osserman (6).

Computertomografia toracică este un examen indispensabil în diagnosticul şi evaluarea preterapeutică a bolnavilor, stabilind localizarea exactă, gradul de invazie al tumorii în structurile vecine şi aprecierea posibilităţii tratamentului chirurgical.

Tratamentul timoamelor este multidisciplinar, prin colaborarea chirurgului, anatomopatologului, oncoterapeutului, radioterapeutului şi neurologului.

Scopul lucrării este de a analiza evoluţia sub tratament combinat, atât a timoamelor asociate cu *miastenia gravis*, care au fost operate, cât şi a *timoamelor invazive*, care nu au putut beneficia de chirurgie.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins două loturi de bolnavi împărţiţi astfel:

- 8 bolnavi cu *timoame invazive* asociate cu *miastenia gravis*, tratate in Clinica a III-a Chirurgie în perioada 1986-1999;
- 4 bolnavi cu *timoame invazive inoperabile*, trataţi în Clinica Radiologie Oncologie, prin asocierea chimioterapiei cu radioterapia.

Asocierea cu *miastenia gravis* ar putea fi privită ca un avantaj, deoarece simptomele miastenice fac ca adresabilitatea la medic să fie precoce, boala să fie diagnosticată într-un stadiu iniţial şi implicit şansa rezecţiei complete să fie mare. De menţionat că bolnavii cu timoame invazive inoperabile nu au prezentat sindrom de *miastenia gravis*, ceea ce a condus la întârzierea diagnosticului.

Analiza cazurilor tratate în Clinica a III-a Chirurgie

Vârsta medie a bolnavilor operaţi a fost de 45 ani. Repartiţia pe sexe a fost: 3 barbaţi (cu media de vârstă de 53 ani) şi 5 femei (cu media de vârstă de 40 ani).

Împărţirea pe tipuri histopatologice în funcţie de clasificarea Lewis a fost: 4 timoame limfocitare, 2 timoame epiteliale şi 2 timoame mixte limfoepiteliale.

Repartiţia pe stadii, după clasificarea Masaoka (care ia în consideraţie gradul de invazie tumorală) a fost următoarea:

- Studiul I (timom încapsulat fără invazia microscopică a capsulei) = 5 cazuri
- Studiul II (invazia microscopică a capsulei şi depăşirea ei) = 2 cazuri
- Studiul III (invazia macroscopică a organelor din jur) = 1 caz

După stadiul clinic al *miasteniei gravis*, conform clasificării Osserman, bolnavii au fost împărţiţi astfel:

- Studiul II A (*miastenia gravis* generalizată uşoară) = 1 caz
- Studiul II B (*miastenia gravis* generalizată medie) = 4 cazuri
- Studiul III (*miastenia gravis* acut fulminantă) = 2 cazuri
- Studiul IV (*miastenia gravis* tardiv severă) = 1 caz

Extensia rezecţiei a fost: completă în 6 cazuri şi incompletă în 2 cazuri.

Morbiditatea postoperatorie a constat din:

- 2 crize miastenice care au necesitat reintubare şi prelungirea ventilaţiei mecanice la două şi trei săptămâni;
- 3 revărsate pleurale minore;
- 3 pneumotorax-uri;
- 2 infecţii ale căilor respiratorii superioare;
- 2 atelectazii.

Morbiditatea posttimectomie poate fi scăzută la un procentaj nesemnificativ dacă există: o pregătire bună preoperatorie; respectarea unei tehnici minuţioase şi corecte; evitarea operării cazurilor în stadii avansate; îngrijirile postoperatorii trebuie să se efectueze în secţia ATI, de către un personal cu experienţă şi competent.

Mortalitatea operatorie şi postoperatorie a fost zero.

Relaţia dintre sex, vârstă, stadiul clinic al *miasteniei gravis*, histopatologia tumorii, stadiul de invazie Masaoka, tipul de rezecţie şi rezultatul postoperator, sunt prezentate în tabelul nr. I.

TABELUL I

Caracteristicile generale ale bolnavilor

Vârstă/Sex	An op.	St.clinic al MG	Histopat.	St. Masaoka	Tipul rezecţiei	Rezultat postop.
46/M	1986	II B	TL	I	RC	Î evidentă
33/F	1989	II B	TE	I	RI	FE/reop/RT
57/F	1995	II B	TLE	II	RC	Î/r 2 l/RT
45/F	1996	III	TLE	III	RI	Î/r 2 l/RT+CHT
63/M	1997	IV	TE	I	RC	Î/r 2 l/ CHT
21/F	1997	III	TL	I	RC	Î/ r 3 l/RT
51/M	1998	II B	TL	II	RC	Î/ r 2 l/ CHT
45/F	1999	II A	TL	I	RC	R/ r 2 l/RT

(TL - timom limfocitar; TE - timom epitelial; TLE - timom limfoepitelial; RC - rezecţie completă; RI - rezecţie incompletă; Î- îmbunătăţire, R - remisie; r - recidivă; l - luni; RT - radioterapie; CHT - chimioterapie)

REZULTATE

Rezultatele postoperatorii la externare s-au împărţit, din punct de vedere al sindromului miastenic, în:

- remisie completă postoperator - 1 caz, dar cu durată de 2 luni, după care a apărut recidivă miastenică;
- îmbunătăţire clinică evidentă la 6 cazuri, dar 5 din acestea s-au prezentat după un interval de 2 luni cu recidivă miastenică, pentru care s-a efectuat tratament adjuvant radioterapic, chimioterapic sau ambele metode asociate;
- fără efect postoperator, datorită timectomiei incomplete - 1 caz, care a necesitat reintervenţie şi radioterapie.

Tratamentul adjuvant a fost: la 4 bolnavi radioterapie, la 2 bolnavi chimioterapie, iar la un bolnav asocierea radioterapiei cu chimioterapia. Un bolnav s-a pierdut din evidenţă.

Răspunsul la tratamentul adjuvant:

- 1 caz - remisiune completă a miasteniei după reintervenţie şi radioterapie;
- 5 cazuri - remisiune parţială, cu reducerea stadiului miasteniei;
- 1 caz - progresie a miasteniei, cu deces în timpul tratamentului;

În paralel bolnavii au continuat tratamentul cu anticolinesterazice (Mestinon); cei în remisiune parţială a miasteniei au continuat cu o doză de întreţinere de ½-1½ comprimat pe zi.

Analiza cazurilor tratate în Clinica Radiologie Oncologie

În perioada 1993-1998 au fost înregistraţi patru bolnavi cu timoame invazive inoperabile, care vor fi discutaţi individual, datorită unor particularităţi clinice.

Cazul 1

N.C. de 31 de ani, sex feminin, diagnosticată în aprilie 1993 radiologic şi computer tomografic, cu o formaţiune tumorală solidă, cu calcificări în interior, situată în mediastinul anterior şi superior.

Toracotomia cu biopsie a stabilit diagnosticul de timom invaziv limfoepitelial stadiul III.

A efectuat 4 cicluri de chimioterapie sistemică cu regimul ADOC (Adriblastin, Cisplatin, Vincristin, Ciclofosfamida), cu răspuns parţial. Telecobaltoterapie 44 Gy, pe volumul tumoral, prin 2 câmpuri opuse antero-posterioare şi încă un ciclu de chimioterapie.

Controalele computertomografice au evidenţiat calcificări ale restanţei tumorale.

Ultimul control - aprilie 1999 (6 ani de la diagnostic) a evidenţiat calcificarea în totalitate a formaţiunii restante (diminuată 75%), fără nici o simptomatologie.

Cazul 2

A.S. de 27 de ani, sex feminin, diagnosticată în martie 1998, radiologic şi computer tomografic, cu formaţiune tumorală solidă, cu zone de necroză, situată în mediastinul superior şi anterior.

Clinic pacienta prezenta sindrom de compresiune a venei cave superioare.

Biopsia chirurgicală a stabilit diagnosticul de timom limfo-epitelial stadiul III.

A efectuat 4 cicluri de chimioterapie cu regimul ADOC, obţinându-se remisiune completă. Consolidarea s-a făcut cu telecobaltoterapie 44 Gy, prin 2 câmpuri opuse antero-posterioare.

Pacienta este în remisiune completă la un an de la diagnostic.

Cazul 3

A.O.F. 27 de ani, sex masculin, diagnosticat în mai 1998, radiologic şi computer tomografic cu formaţiune tumorală solidă, cu zone de necroză, situată în mediastinul superior şi anterior, cu posibilă invazie a pleurei şi pericardului.

Clinic, se evidenţiază sindrom de compresiune a venei cave superioare şi o formaţiune tumorală palpabilă în spaţiul II intercostal stâng; puncţie a biopsie, cu ac fin a evidenţiat celule maligne.

AFP şi HCG serice normale.

Suspiciune diagnostică de timom invaziv sau carcinom timic.

Chimioterapie sistemică cu regimul PVB+A (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin + Adriamicin) 5 cicluri, cu remisiune parţială după primele 2 cicluri.

Biopsia chirurgicală pentru tip anatomopatologic - timom malign tip II.

Telecobaltoterapie 44 Gy prin 2 câmpuri opuse antero-posterioare, începută la 3 săptămâni de la terminarea chimioterapiei.

Reluare de evoluţie pleurală, la 6 săptămâni de la terminarea RT, tratată cu chimioterapie sistemică de salvare (ADOC şi Cisplatin/Etoposid), obţinându-se iniţial răspuns parţial clinic.

Computer tomografic în progresie la nivel pulmonar şi pericardic (martie 1999).

Evoluţia este caracteristică unui carcinom timic.

In prezent bolnavul continuă chimioterapia cu intenţie paliativă.

Cazul 4

A.M. 38 ani, sex masculin , diagnosticat în februarie 1994, radiologic şi computer tomografic cu o formaţiune solidă masivă, dezvoltată în mediastinul anterior, cu împingerea traheei şi a venei cave superioare, invazia plămânului stâng (cu excepţia segmentului dorsal al lobului inferior), distrucţia articulaţiei costosternale II stângi, cu continuare şi extratoracic în părţile moi parasternal stâng, în dreptul spaţiului I - III intercostal.

Bronhoscopia a evidenţiat compresiune extrinsecă a traheei şi bronşiei principale stângi, fără invazie endobronşică.

AFP şi HCG serice normale.

Biopsia chirurgicală din formaţiunea parasternală a stabilit diagnosticul de carcinom timic cu celule mari, anaplazic.

Tratamentul a constat din asocierea chimioterapiei sistemice cu telecobaltoterapie. A efectuat iniţial 2 cicluri de chimioterapie cu regimul ADOC, apoi radioterapie 40 Gy + 12 Gy pe câmp redus. Răspunsul a constat din dispariţia formaţiunii parasternale şi diminuarea cu 50% a formaţiunii mediastinale. S-a continuat chimioterapia cu aceeaşi schemă 3 cicluri adăugând şi Bleomycin 30 mg/ciclu, obţinându-se remisiune completă clinică şi radiologică cu durată de 4 luni.

Recidivă metastatică la nivelul glandelor suprarenale bilateral, documentată ecografic şi computertomografic (suprenala stângă 6/10 cm, cea dreaptă 5/4 cm), cu menţinerea remisiunii complete la nivelul mediastinului.

Chimioterapie de salvare cu Cisplatin/ Etoposid, cu răspuns parţial după 3 cicluri, însă cu durată scurtă. Progresie rapidă a metastazelor din suprarenale şi apariţia metastazelor hepatice.

Deces la 15 luni de la diagnostic.

DISCUŢII

Tratamentul timoamelor invazive este unul complex, necesitând lucrul în echipă al specialiştilor chirurgi, anatomopatologi, oncologi medicali, radioterapeuţi şi neurologi.

Asocierea cu *miastenia gravis* poate fi privită ca un avantaj, deoarece simptomele miastenice determină bolnavul să se prezinte precoce la medic, permiţând diagnosticul într-un stadiu iniţial şi implicit şansa rezecţiei complete, care constituie un factor prognostic important. Pe de altă parte bolnavii al căror debut a fost prin sindrom miastenic, prezintă dezavantajul că remisiunile complete sunt rare, îmbunătăţirile tranzitorii, recidiva miastenică apărând la un interval de timp variabil postoperator.

Actul chirurgical trebuie efectuat imediat după stabilirea diagnosticului de timom (cu sau fără simptome de *miastenia gravis*). Efectuarea rezecţiei complete depinde de precocitatea diagnosticului şi stadiul bolii (1). Cunoscând rolul prognostic al intervenţiei chirurgicale în timoamele invazive,

rezecţia ar fi indicată chiar în timoamele stadiul III invazive în ţesuturile din jur, atunci când actul chirurgical poate menaja structurile importante mediastinale (5).

Asocierea radioterapiei postoperatorii în timoamele invazive asigură un control local bun la 60-90 % din cazuri.

Chirurgia şi radioterapia au fost considerate modalităţile standard de tratament ale timoamelor invazive însoţite sau nu de *miastenia gravis*, obţinându-se o supravieţuire globală la 5 ani de 25-50% (2). Aceasta asociaţie s-a dovedit cu răspuns bun şi în studiul nostru (1 caz în remisiune completă de 10 ani).

Asocierea chimioterapiei sistemice postoperator, în timoamele invazive, a adus rezultate importante, dar studiile au fost pe un număr redus de cazuri şi cu scheme variate, motiv pentru care nu există încă un regim standard. Regimurile care conţin Cisplatin s-au dovedit a fi eficace în timoamele invazive (2, 4). Deasemenea utilizarea chimioterapiei în recidivele miastenice postoperatorii s-a dovedit utilă la 3 din cazurile noastre: am administrat asociaţia Ciclofosfamida + Prednison, obţinând remisiune parţială a fenomenelor miastenice.

Timoamele invazive inoperabile, stadiile III - IV Masaoka, ar beneficia după stabilirea diagnosticului biopsic, de o asociere chimio - radioterapie cu intenţie curativă. Cazurile tratate în clinica Radiologie Oncologie au beneficiat de o astfel de asociere, însă rezultatul terapeutic a depins de forma anatomopatologică. Timoamele invazive de tip I au avut o evoluţie favorabilă pe termen lung (1 caz în remisiune la 6 ani de la diagnostic), în timp ce timoamele invazive de tipul II (carcinoamele timice), deşi iniţial au răspuns la tratament, au prezentat rapid reluarea evoluţiei, iar răspunsul la chimioterapia de salvare a fost modest. Carcinomul timic este o entitate distinctă anatomopatologic a cărei evoluţie depinde de trăsăturile morfologice, în special de gradingul celular, iar tratamentul constituie şi astăzi motiv de controverse, existând relativ puţine cazuri studiate (7).

CONCLUZII

- Tratamentul timoamelor invazive este complex, multimodal.
- Actul chirurgical trebuie efectuat imediat ce diagnosticul de timom a fost stabilit pentru a creşte şansele rezecţiei complete, mai ales în formele însoţite de simptome miastenice.
- Bolnavii miastenici cu timom au un prognostic mai nefavorabil decât pacienţii miastenici fără timom, deoarece la primii remisiile sunt rare, îmbunătăţirile tranzitorii, recidiva miastenică apărând la intervale variabile postoperator.
- Recidiva miastenică produsă prin timus restant, ectopic sau prin recidivă tumorală beneficiază de reintervenţie chirurgicală şi tratament adjuvant; recidiva la care examenele imagistice sunt negative, beneficiază de tratament cu radioterapie şi/sau chimioterapie, obţinându-se un răspuns bun.
- Rezecţia chirurgicală în stadiul III este recomandată atunci când se pot menaja structurile importante ale mediastinului, chiar dacă nu reuşeşte să fie completă. Asocierea radiochimioterapiei adjuvante, aduce răspunsuri favorabile.
- Tumorile invazive cu stadiu III tehnic inoperabile sau stadiu IV, trebuie să beneficieze de biopsie chirurgicală pentru diagnosticul anatomopatologic care va orienta conduita terapeutică.
- Asociaţia chimioterapie - radioterapie poate aduce un beneficiu clinic imediat şi pe termen lung în timomul invaziv inoperabil (cazurile 1,2), însă cu rezultate modeste pe termen lung într-un carcinom timic (cazurile 3,4).

BIBLIOGRAFIE

1. Blumberg D., Port J.L., Weksler B. *et al.*, Thymoma: A Multivariate analysis of Factors Predicting Survival, *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, 60, 908-914.
2. Fornasiero A., Daniele O., Ghiotto C. *et al.*, Chemotherapy of Invasive Thymoma, *J. Clin. Oncol.* 1990, 8, 1419-1423.
3. Giaccone G., Ardizzoni A., Kirkpatrick A. *et al.*, Cisplatin and Etoposid combination for Locally Advanced or Metastatic Thymoma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group, *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 3, 814-820.
4. Komaki R., Putnam J.B., Shin D.M., Cox J.D., Thymic Neoplasms, *Curr.Opin.Oncol.*, 1997, 9, 156-160.
5. Pollack A., Komaki R., Cox J.D. *et al.*, Thymoma: Treatment and Prognosis, *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992, 23, 1037-1043.
6. Wang L.S., Huang M.H., Lin T.S. *et al.* - Malignant Thymoma, *Cancer*, 1992, 70, 443-450.
7. Weide L.G., Ulbright Th.M., Loehrer P.J., Williams St.D., Thymic carcinoma: A distinct Clinical Entity Responsive to Chemotherapy, *Cancer*, 1993, 71,4, 1219-1223.

NOUTATE

INTERLEUKINA-8 ŞI AFEREZA LIPOPROTEINELOR CU DENSITATE JOASĂ

Afereza lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL - A) folosită ca tratament în combinaţie cu corticoizii a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a proteinuriei nefrotice la pacienţii cu sindrom nefrotic (NS) steroid- sau imunosupresiv-rezistent din glomeruloscleroza focală şi segmentală (FSGS). Mecanismul prin care LDL - A este eficientă în SN este necunoscut, dar se presupune o reducere a nivelului citokinelor inflamatorii şi a chemokinelor secretate de macrofage. Ca metodă au utilizat măsurarea nivelurilor interleukinei 8 (IL - 8), a factorului de necroză tumorală (TNF - α) şi a proteinei monocitare kemoatractantă (MCP - 1), folosind tehnica ELISA, la 27 pacienţi cu SN (13 cu FSGS şi 14 cu cu SN cu glomeruli optic normali - MCNS). Măsurătorile s-au făcut înainte şi după LDL - A. Un lot de 13 pacienţi sănătoşi, similari ca vârstă, au constituit lotul de control. De asemenea, au fost selectaţi 3 pacinţi cu FSGS care nu au avut remisiune la corticoterapie pentru cel puţin o lună şi au fost trataţi cu 6 şedinţe de LDL - A. La cele două loturi de pacienţi s-au determinat efectele steroizilor şi a LDL - A asupra producţiei de IL - 8, TNF - α şi MCP - 1. La NS nivelul seric de IL - 8 şi TNF - α, dar nu şi de MCP - 1, au fost semnificativ mai mari decât la grupul de control. După LDL - A, IL - 8 şi TNF - α au avut tendinţa la scădere. Producerea de IL - 8 de către celulele sanguine mononucleate periferice lipopolizaharid stimulate, în principal de către celulele aderente, a fost semnificativ redusă atât în FSGS steroid - rezistentă cât şi la grupul cu NS netratat, comparativ cu grupul de control, dar producţia de TNF - α a fost redusă numai în grupul cu FSGS. După LDL -A, numai producerea de IL -8 a revenit la nivelul grupului de control. În concluzie, ameliorarea producţiei de IL -8 independentă de orice efect al steroizilor pe celulele mononucleate lipopolizaharid stimulate, poate reflecta un efect benefic al LDL -A în normalizarea funcţiei monocitelor circulante din FSGS steroid - rezistente. (Sakurai M, Muso E, Matushima H, Ono T, Sasayama S, Rapid normalisation of interleukin - 8 production after low-density lipoprotein apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome, *Kidney Int*, 1999, 56, Suppl 71, S210-212)

Mihaela Munteanu

RESISTANCE MECHANISM FOR A NUMBER OF NON-TYPHOIDIC *SALMONELLA* STRAINS ISOLATED IN IAŞI, ROMANIA

Roxana Filip*, Antonia Poiată*, Gabriela Coman*, Cătălina Dahorea, Cristina Tuchiluş***
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi,
* Department of Microbiology
** Pediatric Hospital "Sf. Maria" Iasi, Clinical Laboratory

RESISTANCE MECHANISM FOR A NUMBER OF NON-TYPHOIDIC *SALMONELLA* STRAINS ISOLATED IN IASI, ROMANIA (Abstract): The aim of this study was to find a possible explanation for the resistance *pattern* of the selected strains and to evaluate the impact in case of isolating such strains. During the period February-March 1998, in the Pediatric Hospital "Sf. Maria" from Iasi, Romania, 12 non-typhoidic *Salmonella* strains, non-duplicates were isolated from stools of newborns and, in one case, from mother as well. Identification was done by standard methods, and sensitivity testing by disk diffusion method, against the following antimicrobials: Ampicillin (A), Amoxycilin/Clavulanic Acid (AMC), Tetracycline (T), Streptomycin (S), Cloramphenicol (C), Nalidixic Acid (NA), Ciprofloxacin (CIP), Cephalotin (KF), Cefuroxime (CXM), Ceftriaxone (CRO), Cefotaxime (CTX), Ceftazidime (CAZ), Aztreonam (AZT), Imipenem (IPM), Amikacin (AK). All strains showed resistance to: A, AMC, T, S, C, NA, CRO, CAZ, CXM, CTX, KF except one strain, CTX and CRO sensitive. The possible explanation is the production of an extended-spectrum β-lactamase (ESbLA), detected by microbiological methods (Masuda and clover-leaf). Resistance transfer was realised by using the previously described method. In conjugation experiments we have obtained only one transconjugant, identified as *E.coli*, that has acquired all resistance determinants. This report highlights on the isolation of multiresistant non-typhoidic *Salmonella* strains in hospitalised patients without previous antibiotic treatment and possibility of detecting such strains by being aware of the correlation: resistance phenotype-resistance mechanism.
Key words: ANTIBIOTIC RESISTANCE, SALMONELLA, ANTIBIOGRAM.

INTRODUCTION

The high resistance rate among *Enterobacteriaceae* - both communitary and hospital strains - reported for the Eastern region of Romania (6) - is a problem of general concern, for microbiologists, interested to detect early this resistance, infectious disease practitionners, to restrict the antibiotic abuse, and for pharmaceutical industry in projecting agents that overcome bacterial resistance.

PURPOSES

- to find a possible explanation for the resistance pattern of the strains
- to check if the resistance is transferable
- to predict the impact of isolating such strains

MATERIAL AND METHODS

Bacterial strains included in the study were 12 non typhoidic *Salmonella* isolated from stools of children aged 3 months - 1,7 years, showing atypical biochemical characteristics (hydrogen sulphurate late positive and in small amounts); as recipient strain for resistance transfer experiments was used *Escherichia coli* J 53-2 NA ^{R}.

Identification of the isolates was performed by using RAPI - 20 E system.

(bio Mérieux, France) and sensitivity testing by Bauer-Kirby method with interpretation according to M7-A2 NCCLS standard (4).

Antimicrobial agents used for sensitivity testing were : Ampicillin (A), Amoxycillin / Clavulanic Acid (AMC), Tetracycline (T), Streptomycin (S), Cloramphenicol (C), Nalidixic Acid (NA), Ciprofloxacin (CIP), Cephalotin (KF), Cefuroxime (CXM), Ceftriaxone (CRO), Cefotaxime (CTX), Ceftazidime (CAZ), Aztreonam (AZT), Imipenem (IPM), Amikacin (AK), supplied by OXOID (Basingstoke, England) .

β-lactamase detection and resistance transfer

- For β-lactamase detection, we have used the microbiological techniques: Masuda (2) and "clover-leaf" (3).
- Resistance transfer was done after the method described by Neu (5). Each experiment was done in duplicate. The selective plates contained differential media (blue brom thymol agar) added with two antibiotics: Ampicillin / Sulbactam and Ceftriaxone (CRO) at a final concentration 32 μg/ml. The representative colonies were picked - up and identified according to biochemical and resistance pattern.

RESULTS

All the non-typhoidic *Salmonella* were identified as *Salmonella Agona*.

Sensitivity testing results show two patterns among the isolates, and the resistance mechanism, inferred from antibiogram is most probably production of an extended – spectrum b-Lactamase (ESbLA) (table I).

Ampicillin hydrolysis detected by Masuda method is shown in table II and figure 1.

TABLE I
Resistance pattern for the donor strains and the transconjugant

Strain	A	AMC	KF	CXM	CRO	CAZ	CTX	ATM	IPM	T	S	AK	C	NA	CIP
Non typhoidic *Salmonella* 381	0	0	0	0	0	0	0	15	28	0	0	24	0	0	30
Non typhoidic *Salmonella* 494	0	0	0	0	0	0	0	15	28	0	0	25	0	0	30
Non typhoidic *Salmonella* 313	0	0	0	0	0	0	0	16	28	0	0	25	0	0	29
Non typhoidic *Salmonella* 456	0	0	0	0	0	0	0	14	28	0	0	25	0	0	31
Non typhoidic *Salmonella* 375	0	9	0	14	22	0	31	30	29	0	0	25	0	0	30
E.coli 375_2 x *E.coli* $J_{53\text{-}2}$	0	12	0	14	26	7	26	26	28	0	0	22	0	0	26
Non typhoidic *Salmonella* 703	0	0	0	0	0	0	0	16	29	0	0	25	0	0	29
Non typhoidic *Salmonella* 39	0	0	0	0	0	0	0	16	28	0	0	25	0	0	29
Non typhoidic *Salmonella* 89	0	0	0	0	0	0	0	16	28	0	0	25	0	0	29
Non typhoidic *Salmonella* 573	0	0	0	0	0	0	0	16	32	0	0	25	0	0	29
Non typhoidic *Salmonella* 303	0	0	0	0	0	0	0	16	32	0	0	26	0	0	29
Non typhoidic *Salmonella* 278_1	0	11	0	15	32	0	33	32	32	0	0	27	0	0	27
Non typhoidic *Salmonella* 278_2	0	0	0	0	0	0	0	17	32	0	0	26	0	0	29
Non typhoidic *Salmonella* 376	10	18	20	22	0	20	24	30	34	20	26	30	16	0	25

TABLE II
Results of Ampicillin

Strain	Hydrolysis degree
Non typh. *Salm.* 381	++
Non typh. *Salm.* 494	++
Non typh. *Salm.* 313	+++
Non typh. *Salm.* 456	++
Non typh. *Salm.* 375	++
Non typh. *Salm.* 703	+++
Non typh. *Salm.* 39	+++
Non typh. *Salm.* 89	+++
Non typh. *Salm.* 573	++++
Non typh. *Salm.* 303	+++
Non typh. *Salm.* 278_1	+++
Non typh. *Salm.* 278_2	+
Non typh. *Salm.* 376	+++

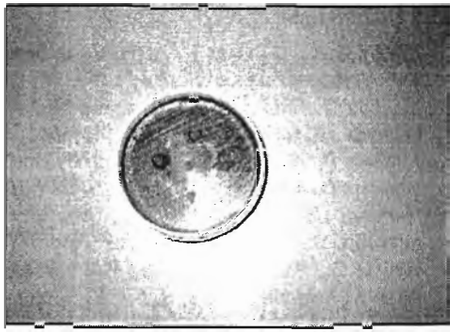

Fig. 1. Masuda test: Ampicillin hydrolysis by Masuda test disk surronded by disks impregnated in 6 h broth culture of suggestive strains

Resistance transfer. The resistance was non-transferable (see table I), with one exception, strain 375, which was CRO and CTX sensitive. The transconjugant obtained, identified as *E. coli* by R-API System has acquired all the resistance markers of the donor strain.

DISCUSSION

Within the first months of 1998 we were able to collect, in a large University Pediatric Hospital from Iasi, Romania, alltogether 12 *Salmonella Agona* strains, showing resistance to third generation cephalosporins and, some of them, Aztreonam, and Imipenem sensitive.

The resistance mechanism inferred form antibiogram was b-lactamase production, confirmed by Masuda test. According to the resistance phenotype (1), is most probably that extended-spectrum β lactamase (ESβLA) type is TEM-3 or SHV-2. Resistance was non-transferable and the single transconjugant obtained shows the same pattern as the donor strain.

This report focuses on the need to be awared about the existance of non-typhoidic *Salmonella* strains with this behavior, and the possibility of collecting them in large clinical settings, according to this resistance phenotype.

CONCLUSION

This study highlights on the isolation of multiresistant non-typhoidic *Salmonella* strains in hospitalised patients without previous antibiotic treatment.

Detection of such strains is possible in routine diagnosis laboratories, being awared about the correlation: resistance phenotype- resistance mechanism.

REFERENCES

1. Jacoby G.A., Carreras I., Activities of beta-lactam antibiotics against *E. coli* producing ESβLA, *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34, 858-862.
2. Masuda G., Tomioka S., Hasegawa M., Detection of b-lactamase production by Gram-negative bacteria ; *J Antibiot*, 1976, 29, 662-664.
3. McGhie D., Clarke P.D., Johnson T., Hutchinson J.G.P., Detection of betalactamase activity of *Hemophilus influenzae*, *J. Clin. Pathol.*, 1977, 30, 585-586.
4. *National Committee for Clinical Laboratory Standards* NCCLS Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard M2A5, 1993, Villanona Pa.
5. Neu H.C., Philip J., Winshell E.B., Interbacterial transfer of R factor in humans, *Antimicrob Agents Chemother*, 1973, 3, 5, 542-544.
6. Poiată A., Gheorghiu R., Constantiniu S., Debiţă M., Tiron G., Buiuc D., *Enterobacteriaceae* izolate în Estul României ; evoluţia sensibilităţii la ampicilină în perioada 1970-1995, *Bact Virusol Parazitol Epidemiol*, 1997, 42 (1-2), 21-26.

NOUTATE

CICLOSPORINA ÎN TRATAMENTUL GLOMERULOSCLEROZEI FOCALE ŞI SEGMENTARĂ STEROID - REZISTENTĂ

Autorii studiului au practicat un trial randomizat urmărind efectele tratamentului cu ciclosporină la pacienţi cu glomeruloscleroză focală şi segmentală (FSGS) steroid - rezistentă. Ca metodă au folosit un trial controlat, randomizat, la 49 cazuri cu FSGS steroid - rezistentă, comparând rezultatele pe parcursul a 26 săptămâni de tratament la un lot tratat cu ciclosporină + doze mici de prednison, cu un lot de control tratat cu placebo + prednison. Toţi pacienţii au fost urmăriţi pe un interval de 200 săptămâni, înregistrându-se efectele tratamentului asupra funcţiei renale atât pe termen scurt cât şi pe termen lung. În grupul pacienţilor trataţi cu ciclosporină s-a înregistrat remisiunea completă sau parţială în 70% din cazuri faţă de 4% în grupul placebo după intervalul de 26 de săptămâni. Recăderea a survenit în 40% din cazuri în 52 săptămâni şi în 60% din cazuri după 78 săptămâni. Funcţia renală s-a conservat bine în grupul cu ciclosporină. S-a înregistrat o scădere la 50% a clearance-ului bazal de creatinină la 25% dintre pacienţii grupului tratat, comparativ cu 52% în grupul de control ($P < 0,05$). Aceasta a redus riscul de progresie spre insuficienţă renală cu 70%, independent de alte variabile demografice şi de laborator. În concluzie, aceste rezultate sugerează că ciclosporina este un agent terapeutic eficient în tratamentul cazurilor de FSGS steroid - rezistente. Cu toate că a survenit o rată înaltă de recăderi, descreşterea pe termen lung a proteinuriei şi conservarea funcţiei renale a fost observată într-o proporţie semnificativă la pacienţii trataţi cu ciclosporină. (Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. *et. al*, A randomized trial of ciclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis, *Kidney Int,* 1999, 56(6), 2220-2226).

Mihaela Munteanu

STRESUL OCUPAŢIONAL - FACTOR DE RISC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ

Manuela Ciocoiu*, Doina Azoicăi **, Magda Bădescu*, A. Ivan, Veronica Colev***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Disciplina Fiziopatologie
** Disciplina Epidemiologie

OCCUPATIONAL STRESS - RISK FACTOR IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION (Abstract) : The stress was recorded taking into consideration the epidemiological interview, using a standard methodology by filling in the type card the occupational stress (OS) and the family stress (FS). The constitutional factors (behaviour type A, body weight index > 25 Kg/m^2) as well as the consumption in excess of salt, have significantly correlated themselves, both in individuals with OS and FS, and in those with the exclusively OS. The modification of biochemical constants (total cholesterol, triglycerides, total lipids, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol) significantly associate themselves in persons to which the presence of OS and FS, of the occupational one, respectively was put into evidence ($\chi^2 = 94.10$ for 5 freedom degrees and $p < 0.001$, $\chi^2 = 118.94$ and $p < 0.001$, respectively). The prevalence of persons with pathologic values of total lipids was 58.7%, of triglycerides 35.7%, of total cholesterol 12,7%, of LDL cholesterol 27%, and of HDL-cholesterol 44.4%. Measuring the values of systolic and diastolic arterial hypertension an increase above the normal values of limit systolic arterial hypertension at 23.8% and at 12.3% for illness systolic arterial hypertension was found. The evaluation of association of certain cardiovascular risking factors in individuals with occupational stress has permitted a global understanding, useful for the elaboration of some preventive programmes. **Key words**: OCCUPATIONAL STRESS, RISK FACTOR, ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION).

Conceptul factorilor de risc (FR) în bolile cardiovasculare (BCV) a evidenţiat faptul că hipertensiunea arterială esenţială (HTAE) poate să apară şi să evolueze în orice etapă a vieţii, ca o consecinţă a mecanismului de cumulare şi de potenţare a efectului acestora, urmare a unor particularităţi individuale sau ambientale (1).

Cercetările epidemiologice au permis evaluarea populaţională a implicării unor FR în general şi a stresului în particular, în inducerea HTAE, evidenţiind aspecte variate în funcţie de grupurile de vârstă şi profilul ocupaţional (5, 6).

În cursul acţiunii unor agenţi care pot genera stresul apar modificări funcţionale, care, pe un teren predispus genetic, pot genera procese patologice reversibile sau ireversibile (3, 4, 7).

În mediul urban, investigaţiile epidemiologice, clinice şi paraclinice din ultimii ani (2) au relevat anumite particularităţi ale BCV, în general şi HTAE, în special, constituind astfel punctul de plecare în cercetarea de faţă, care a inclus o populaţie adultă din mediul industrial.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul efectuat a inclus un număr de 940 persoane din Întreprinderea de Confecţii-Tricotaje „Moldova" din Municipiul Iaşi.

Metodele utilizate în efectuarea acestei cercetări au inclus, în primul rând, screening-ul realizat prin ancheta epidemiologică şi investigaţii paraclinice pentru acumularea de informaţii utile evaluării profilului cu risc individual.

Culegerea datelor s-a realizat prin completarea unei fişe speciale de anchetă, la locul de muncă al grupului investigat, utilizând interviul epidemiologic. Astfel s-a reuşit depistarea unor FR, dependenţi de: originea urbană sau rurală, navetismul, şomajul în familie, situaţia economică precară, tendinţa la sedentarism, stresul, tipul comportamental A, consumul de alcool în exces, cafea, alimente aterogene şi sare; concomitent s-au înregistrat valorile TA.

Informaţiile obţinute prin ancheta epidemiologică au fost incluse într-o bază de date şi prelucrate prin metode matematice şi statistice computerizate, cu ajutorul pachetului de programe EPI/INFO 6. Testele de semnificaţie statistică: χ^2 (Pearson), t (Student Fischer), pentru un prag de semnificaţie statistică p=0,05 (5%), testele de sensibilitate, specificitate şi de corelaţie între diverse variabile au permis o analiză statistico-epidemiologică adecvată acestui tip de studiu.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Stresul ca factor de risc, cu o pondere importantă în declanşarea şi întreţinerea patologiei cardiovasculare, a fost înregistrat pe baza interviului epidemiologic, utilizându-se o metodologie standard, prin consemnarea în fişa tip ***a stres-ului familial*** (SF) şi a ***stresului ocupaţional*** (SO).

În cele mai multe cazuri s-au menţionat aspecte legate de activitatea ocupaţională, relevante pentru încadrarea în categoria factorului exclusiv SO (46,8%), fie a acestuia în asociere cu SF (43,2%).

Evaluarea descriptivă care subliniază prevalenţa crescută a stresului la populaţia feminină studiată este justificată de transformările sociale şi materiale specifice etapei actuale. Influenţa negativă a stresului asupra integrităţii psiho-somatice la aceşti indivizi şi corelaţia cu modificările valorilor tensionale a fost studiată şi prin metodele epidemiologice analitice.

Tipul comportamental A (TCA) care poate caracteriza expunerea la riscul pentru BCV a fost semnalat la 67,6% dintre persoanele investigate, ceea ce sugerează o posibilă contribuţie a acestui factor de risc la declanşarea şi agravarea HTAE.

Persoanele cu hipertensiune arterială limită (HTAL) şi boală (HTAB) au făcut parte şi din anumite categorii cu risc, determinate de: mediul urban, navetismul, stresul, TCA etc. (Fig. 1).

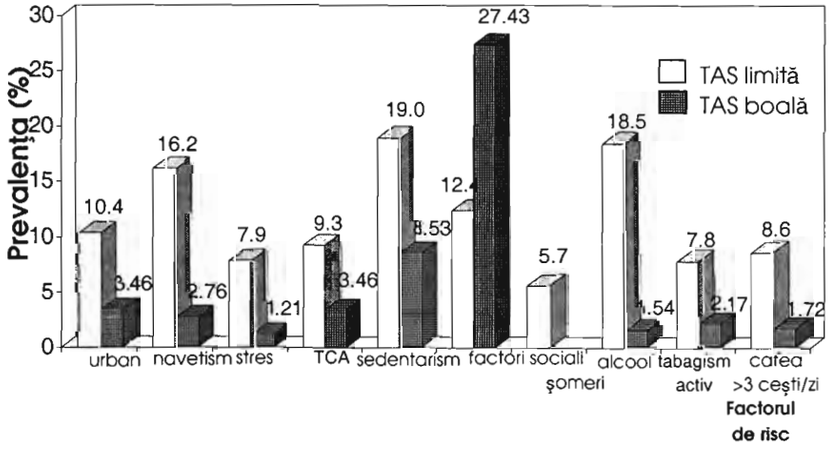

Fig. 1. Prevalenţa persoanelor cu valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) limită sau boală şi purtători de variaţi factori de risc

Pentru o apreciere cât mai completă a riscului cardiovascular determinat de impactul factorilor constituţionali, comportamentali şi metabolici, a fost necesară includerea în screening-ul epidemiologic a metodelor biochimice de estimare a profilului lipidic.

Din cele 126 de determinări ale ***lipidelor totale*** (LT) media înregistrată a fost de 9,13 g‰. Valorile LT, de peste 8 g‰, au fost preponderente la muncitorii din rural (33,3%), cu situaţie economică de nivel mediu (57,9%) şi cu un număr mai mic de 3 membri în familie (30,2%).

Stresul ocupaţional singular şi cel asociat, familial şi ocupaţional, s-a remarcat la 36,5%, respectiv 22,2% din cei cu hiperlipemie.

Prevalenţa valorilor TG de peste 150 mg% a fost de 35,7%. Persoanele cu modificări ale TG au provenit, în 53,3% din cazuri, din mediul rural, iar stresul ocupaţional şi cel asociat (familial şi ocupaţional) s-au remarcat la 66,7% şi respectiv 33,3% dintre aceştia.

β-lipoproteinele, testate prin metoda imunochimică, au relevat riscul dismeta-bolic la 96,8% (pentru valori > 81 mg%), deci cu mult mai fidel decât investigaţia biochimică (fapt demonstrat prin sensibilitate = 84,1%, specificitate = 96,3%, valoare predictivă pozitivă = 96,8%, valoare predictivă negativă = 81,7%).

Valoarea biochimică a LDL-colesterol s-a corelat semnificativ cu cea a CT ($r = 0,96$, $\beta = 1,10$), cu LT ($r = 0,33$, $\beta = 0,02$) şi vârsta persoanelor investigate ($r = 0,20$, $\beta = 0,02$).

Din evaluările de laborator efectuate, pentru aprecierea globală a riscului dismetabolic, la persoanele investigate care au prezentat o încărcătură variabilă în FR cardiovascular şi valori tensionale crescute, s-a constatat existenţa unor corelaţii multiple între cauzele amintite, ceea ce confirmă ipotezele etiopatogenice de multicauzalitate în BCV.

Estimarea asocierii mai multor FR, la persoanele cu stres ocupaţional, a permis o evaluare globală, utilă elaborării unor programe preventionale.

Factorii socio-economici reprezentaţi de: mediul de proveniență urban, navetismul, nivelul economic mediu, mai mult de 4 membri de familie în întreţinere şi vechimea în muncă de peste 25 de ani, se regăsesc cumulaţi la persoane cu stres familial şi ocupaţional, sau numai cu stres ocupaţional. Asocierea s-a dovedit a fi statistic semnificativă în ambele cazuri, ceea ce dovedeşte importanţa acestei multiple asocieri ($\chi^2 = 708,05$ pentru 4 grade de libertate şi $p < 0,00001$, respectiv $\chi^2 = 454,15$ şi $p < 0,00001$) (Fig. 2).

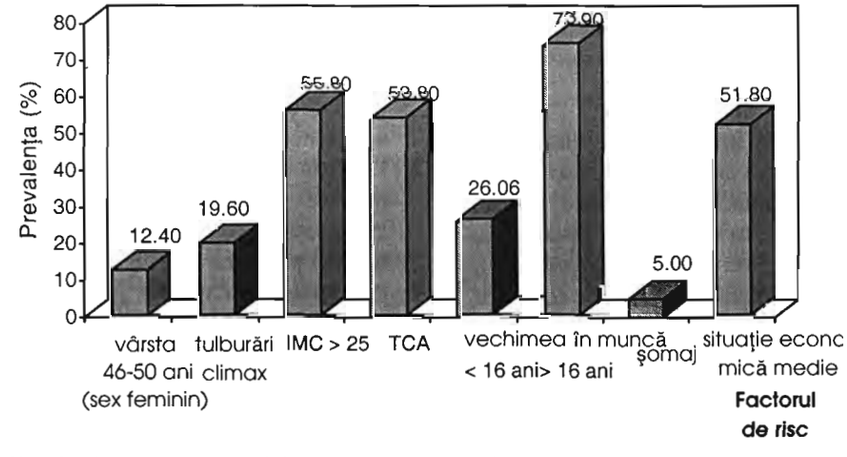

Fig. 2. Prevalenţa factorului de risc stres în funcţie de alte caracteristici constituţionale, comportamentale şi de mediu socio-profesional la lotul studiat

Factorii constituţionali. Tipul comportamental A, indicele de masă corporală (IMC > 25 Kg/m^2), consumul de sare în exces (ca factor individual, printr-o modificare a sensibilităţii gustative la clorură de sodiu), s-au corelat, în mod semnificativ, atât la persoanele cu stres familial şi ocupaţional, cât şi la cele cu stres exclusiv ocupaţional (χ^2 = 264,19 pentru 2 grade de libertate şi p < 0,00001, respectiv χ^2 = 199,08 şi p < 0,00001).

Factorii comportamentali. Consumul în exces de alcool, cafea sau alimente aterogene şi tabagismul activ au o influenţă negativă prin cumularea efectului lor la persoanele cu stres familial şi ocupaţional, respectiv cu stres exclusiv ocupaţional (χ^2 = 160,33, pentru 3 grade de libertate, p < 0,00001, respectiv χ^2 = 196,34, p < 0,0001).

Factorii dismetabolici lipidici. Modificarea constantelor biochimice (CT, TG, LT, HDL-colesterol, LDL-colesterol, β-lipoproteine) s-a observat că se asociază semnificativ la muncitorii la care ancheta epidemiologică a relevat prezenţa stresului familial şi ocupaţional, respectiv a celui ocupaţional (χ^2 = 94,10, pentru 5 grade de libertate şi p < 0,00001 respectiv χ^2 = 118,94 şi p < 0,00001) (Fig. 3).

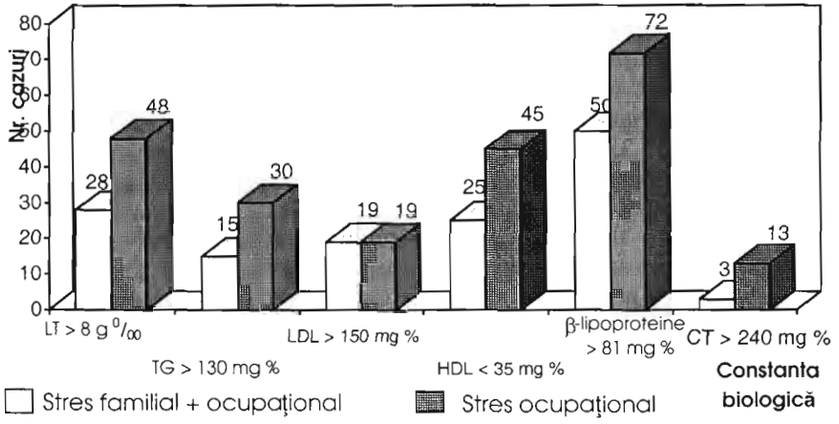

Fig. 3. Modificările constantelor lipidice evaluate concomitent la muncitorii cu modificări ale valorilor tensionale şi aflaţi sub influenţa stresului

CONCLUZII

1. Evidenţierea impactului purtătorilor de mai mult de 5 factori de risc asociaţi, relevă importanţa acestora în etiopatogenia bolii în relaţie cu vârsta, sexul, stresul ocupaţional şi în general, cu stilul de viaţă nesanogen al persoanelor incluse în cercetare.
2. Modalităţile de prevenţie ale stresului ocupaţional (SO) necesită identificarea factorilor stresanţi şi a indivizilor sau grupurilor vulnerabile, creşterea rezistenţei organismului prin alimentaţie, efort fizic raţional, substanţe adaptogene şi protecţia antistres, prin evitarea sau eliminarea agenţilor ambientali, fizici sau psiho-sociali, agresionali.
3. Programul de prevenţie a apariţiei şi evoluţiei SO, deşi individualizat, trebuie inclus într-un complex de măsuri adaptate fiecărei persoane cu risc cardiovascular.
4. Programul de activitate fizică, dirijat şi controlat periodic, adaptat posibilităţilor şi particularităţilor individuale, necesită a fi integrat într-un program comprehensiv de recuperare, care să includă şi anumite modificări ale dietei cotidiene (restricţie în sare, alcool, cafea, lichide), renunţarea la fumat, controlul greutăţii corporale, corectarea tulburărilor metabolice asociate (dislipidemie, hiperglicemie), intervenţii farmacologice şi, ca în toate cazurile, măsuri de reabilitare ocupaţională (schimbarea locului de muncă, recalificarea, ş.a.).

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D., Contribuţii la cunoaşterea epidemiologiei hipertensiunii arteriale esenţiale în unele grupuri populaţionale, *Teză de doctorat*, U.M.F. Iaşi, 1994.
2. Ciocoiu M., *Stresul ocupaţional - factor de risc cardiovascular*, Editura Plumb, Bacău, 1998.
3. Eysenck M.W., Personality, stress arousal and cognitive processes in stress transactions, În: *Advances in the Investigation of Psychological Stress*, Red. Neufeld R.W.J., New York, Wiley, 1989, 133-160.
4. Fletcher B., The epidemiology of occupational stress; În: *Causes, coping and consequences of stress at work*, Red. Cooper C.L., Payne R., Wiley Chichester, 1988, 3-50.
5. Ivan A., Azoicăi D., Groll M., Duda R. et al., Efficacy of multidisciplinary epidemiological screening in the primary prevention of essential arterial hypertension, *Rev Med Chir*, Iaşi, 1993, 97, 1, 549-565.
6. Pyörälä K., De Becker G., Graham I., Poole-Wilson P., Wood D., Prevention of coronary heart disease in clinical practice, *Eur Heart J*, 1994, 15, 1300-1331.

*** Cardiovascular disease risk factors: new areas for research, *Tehnical Report, World Heart Organization*, W.H.O., Geneva, 1994, 841.

RECENZIE

W.T. Mc.Nicholas

RESPIRATORY DISORDERS DURING SLEEP

published by European Respiratory Society, monograph 10, 344 pag., dec. 1998

The monograph "Respiratory disorders during sleep" elaborated by W. T. Nicholas together with an important number of specialists in the field of respiratory pathology realizes a valuable update of the practical and theoretical knowledge concerning the respiratory disorders during sleep.

The utility of such accomplishment was motivated by the fact that sleep respiratory pathology, even if well known from the pathophysiological and clinical standpoint, could only be objectivated and studied in the last decades, together with the appearance of the polygraphic recording techniques of electroencephalographic and cardiorespiratory manifestations, completed by with the blood gas measuring.

The 14th chapter composing the work review the main implications of the respiratory changes induced by the sleep, insisting on the ways of their obviation and treatment. After brief presentation of the historical aspects (first chapter) and of the particularities of respiration during normal sleep (2nd chapter), the respiratory changes induced by sleep obstructive apnea longer than 10 seconds are shown, underlining the place of their predisposing factors: genetics, age,

obesity, upper airways shape and muscle tone, etc. Further, data concerning the epidemiology, morbidity and mortality in the sleep obstructive apnea syndrome (SOAS) are presented, emphasizing the risk factors and their prevalence according to the sex, age, profession, cardiovascular disorders, etc. (chapter 4).

Next is the presentation of subjective (fatigue, daytime drowsiness, headaches) and objective (snoring, sleep fragmentation, nocturnal polyuria) symptoms of SOAS, highlighting the clinical examination, evolution, complications and possible association with cardiovascular, endocrine or neuromuscular disorders (chapter 5).

The investigations and clinical diagnose of SOAS are underlined (chapter 6). The technique of cardiorespiratory polyvalent sleep recordings, its indications and its limits with respect to the international classification of sleep disorders are presented. The data acquired from those recordings are completed by the study of the shape and functions of the upper airways in order to establish the positive and differential diagnose.

In the 7th chapter, the medical and instrumental therapy of sleep obstructive apnea and snoring are described . Following the discomfort induced to the partners and the seriousness of hypoxia and cardiovascular and cardiovascular troubles, the snoring and apnea are treated whether by drug therapy like tricyclic antidepressives or medroxyprogesterone acetate, or with "pneumatic splint", which is the continuous nasal positive pressure, with the purpose of fighting the nasopharyngeal collapse .

As alternate procedures, nasopharyngeal tubes introduced down to the glottis or electrical stimulation of the upper airways are described.

In the 8th chapter, continuous nasal positive pressure (CNPP), created with personal variable pressure generators, is given as the elective treatment of sleep apnea and snoring.

The 9th chapter contains the surgical options for the treatment of sleep obstructive apnea , considered as 2nd line therapy, after CNPP. The techniques indicated in the case of increased resistance to air flow or retropallatine and retrolingual narrowing are described.

The data concerning the pathogenesis, diagnose and treatment of sleep obstructive apnea finish with chapter 10, dedicated to the cardiovascular consequences. Both early and late hemodynamic troubles that can cause stroke or hypertension crisis and heart accidents (arrhytmias, coronary ischemia) of different degrees and durations are exposed.

In the 11th chapter, the pathogenical and clinical particularities of central apnea are presented, with useful references regarding their differential diagnose and different treatment for normocapnic or hypercapnic patients.

The last three chapters treat with the nocturnal asthma (chapter 12) and respiratory alterations during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disorders (chapter 13), or with respiratory failure caused by neuromuscular or thoracic disorders (chapter 14).

The fact that each of the 14 chapters of the monograph has up to date references is worth to be mentioned.

The work is addressed both to the specialists and the large medical public.

Daniela Boişteanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie
„Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Pneumoftiziologie

INFLUENŢA PRODUŞILOR DE COROZIUNE AI ALIAJELOR DENTARE ASUPRA ŢESUTURILOR EXCITABILE

Şt. Panaite, Silvia Mârţu*, Monica Tatarciuc, Anca Viţalariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Catedra de Tehnologia Protezelor Dentare
* Disciplina de Parodontologie

INFLUENCE OF CORROSION PRODUCTS OF THE DENTAL ALLOYS ON THE EXCITABLE TISSUES (Abstract): The surface of dental alloys in contact with well conducting electricity solutions are electrochemically corroded. This phenomenon is determined by a proper electric wave generated by electrochemical phenomena present at the limit between the two phases. Because during dental treatments similar conditions with the generation of corrosion waves are present, we decided to study the electrochemical behaviour of the most commonly used dental alloys. The method used in our study is based on the anodic and catodic reactions developed simultaneously, represented by the global curve of polarization that gives informations on the intensity of corrosion waves. We have also studied the influence of corrosion products on the excitable tissues. The results demonstrate the significant influence of metalic ions on the excitable tissues. **Key words:** DENTAL ALLOYS, CORROSION WAVES, EXCITABLE TISSUES

INTRODUCERE

Suprafeţele metalelor în contact cu soluţii bune conducătoare de electricitate se corodează electrochimic, sub acţiunea unui curent electric propriu, generat de fenomenele electrochimice ce se desfăşoară la limita dintre cele două faze (1).

Deoarece pe parcursul tratamentelor odontostomatologice, întâlnim condiţii asemănătoare de apariţie a curenţilor de coroziune, ne-am propus să studiem comportamentul electrochimic a unora dintre cele mai folosite aliaje în practica stomatologică (3).

În acest sens am luat în studiu următoarele aliaje :

a) Aliaje cu bază Paladiu: (Pd-Au ; Pd-Ag) respectiv Pallidor şi Palliag, livrate de fabrică ;
b) Aliaje de crom-cobalt de tip: Rubonit, Wironium şi Wironit livrate de fabrică şi topite cu diverse surse de fuziune cum sunt: flacăra oxiacetilenică, arcul voltaic, curenţii de înaltă frecvenţă ;
c) Aliaje inoxidabile de tip wipla, livrate de fabrică şi turnate după fuzionarea lor cu arc voltaic (9, 10) ;
d) Amalgame de argint.

Ţinând seama de accesibilitatea metodelor de studiu precum şi de disponibilităţile unei aparaturi corespunzătoare, am abordat studiul potenţialelor de dizolvare şi determinarea curentului de coroziune la un pH salivar dat, la aliajele menţionate.

PRINCIPIUL METODEI

Metoda folosită în studiile noastre, foloseşte ca principiu general, reacţia anodică şi catodică care se desfăşoară simultan.

Potenţialul de echilibru normal (Eo) al unui metal reprezintă valoarea potenţialului măsurat, când metalul este scufundat într-o soluţie normală a uneia din sărurile sale.

Potenţialul de echilibru nu se poate măsura direct, ci trebuie folosită combinarea a două potenţiale simple, care constituie forţa electromotoare a unei pile (3, 13)

Se foloseşte un potenţial de referinţă, cel al electrodului de Hidrogen $H_2 \rightarrow 2H^+ + 2e^-$ fixat arbitrar la zero - electrod înlocuit în practică de un electrod de calomel.

Când printr-un mijloc exterior (baterie) se trece un curent electric în electrodul simplu, se provoacă un fenomen ireversibil, tradus fie prin dizolvarea metalului fie prin electrodepunere. Acesta se manifestă printr-un fenomen de polarizaţie, adică prin existenţa unei supratensiuni între potenţialul măsurat şi cel de echilibru $n = E' - E_0$.

Considerând metalul M în curs de coroziune într-un mediu agresiv dat, el este sediul a două reacţii simultane.

1. O reacţie de dizolvare a metalului M de valenţe n:
   $M \rightarrow M^{n+} + ne^-$ (reacţie anodică)
2. O reacţie de reducere: $Ox^+ + e^- \rightarrow Red.$ (reacţie catodică) -

Electronii puşi în joc de aceste reacţii, dau un curent electric anodic Ia, pentru reacţia anodică şi unul catodic Ik, pentru reacţia catodică.

Valorile lui Ia şi Ik sunt funcţie de potenţialul aplicat eşantionului.

Curbele $E' = f(Ia)$ şi $E^2 = f(Ik)$ sunt numite curbe individuale de polarizare ale reacţiilor anodică şi catodică. Ele sunt inaccesibile experimentării directe, dar anumite tehnici permit determinarea principalelor caracteristici.

Cea mai curentă tehnică constă în a trasa curba:

$E = f(I)$ sau $E = f(\log.I)$ - legea lui Tafel

E = potenţialul metal - soluţie de măsurat;
I = curentul furnizat de o sursă exterioară.

Rezultatul curbelor individuale de polarizare, este curba de polarizare globală.

Condiţiile naturale de coroziune se îndeplinesc când curba globală experimentală taie axa curenţilor.

Determinarea curbelor de polarizare permite urmărirea evoluţiei comportamentului unui metal în mediul coroziv.

În determinarea curenţilor de coroziune la eşantioanele metalice studiate în laborator, am utilizat metoda extrapolării dreptei lui Tafel, când nu se produce decât o singură reacţie elementară, controlată printr-o polarizare de activare, potenţialul metalului fiind legat de intensitatea prin relaţia $E = a + b \log I$. $E = E_0$ dă măsura intensităţii curentului de coroziune I_c.

APARATURĂ ŞI SCHEMĂ DE MONTAJ

Pentru realizarea determinărilor a fost necesară o aparatură compusă din următoarele elemente:

1. Înregistrator X - Y, ce înregistrează variaţiile de potenţial E ce apar la bornele unei pile, la care unul din elemente este constituit de metalul şi soluţia de studiat, iar celălalt dintr-un electrod de potenţial cunoscut - electrod de referinţă (electrod de calomel). Totodată înregistrează şi variaţia de curent provenită de la un microampermetru digital.
   Diferenţa de potenţial E este legată electric de axa X a înregistratorului, iar variaţia de curent I se înregistrează pe axa Y.
2. Celula de electroliză - reprezentată de un vas de sticlă ce conţine electrozii şi mediul electrolitic.
   Electrozii în număr de trei sunt reprezentaţi de:
   - un electrod de platină plasat în faţa eşantionului de studiat pentru a evita reacţiile parazite în timpul trecerii curentului extern;
   - eşantionul de studiat;
   - un electrod de referinţă ce culege potenţialul de la nivelul suprafeţei metalice a probei.

   Soluţia electrolitică este constituită de o salivă artificială, menţinută pe parcursul experienţelor la un pH constant (7). Formula salivei artificiale este cea preconizată de către Carter.
3. O rezistenţă variabilă R - conectată la înregistratorul X - Y şi la microampermetru digital.
4. Microampermetru digital cu afişaj numeric pentru citirea variaţiilor de curent I.

DESCRIEREA EXPERIENŢELOR

Utilizând instalaţia descrisă mai sus am obţinut valorile intensităţilor curenţilor de coroziune I_c pentru probele studiate. Prin variaţia rezistenţei R introdusă în circuit, se obţin valori corespunzătoare diferenţei de potenţial E_c înregistrată pe axa X pentru intensitatea curentului I_c citită pe microampermetru digital; se stabilizează la o valoare dată, înregistrată pe axa Y a sistemului de coordonate ale înregistratorului X-Y.

Datele obţinute cu aparatura menţionată pot fi reproduse grafic după formula $E = f(\log I)$.

Reproducând grafic rezultatele obţinute punct cu punct, obţinem curbe caracteristice fiecărui eşantion, pe care s-au putut determina valorile medii, ale diferenţei de potenţial E_c şi ale intensităţii curentului de coroziune I_c.

Prin metoda extrapolării dreptei lui Tafel conform ecuaţiei $E = f(\log I)$ au fost obţinute rezultatele, care ulterior au putut fi centralizate.

REZULTATE

După natura eşantioanelor studiate am obţinut curbe $E = f(I)$. La majoritatea probelor supuse determinărilor se observă curbe de înregistrare, pentru care se poate stabili o relaţie de directă proporţionalitate a celor două mărimi fizice E şi I.

Din analiza datelor obţinute reies o serie de valori ce denotă variabilitatea între:

- aliajele livrate de fabrică şi cele prelucrate în laborator;
- între probele turnate între ele, în funcţiune de sursa de căldură utilizată în procesul tehnologic de turnare.

Pentru aliajele livrate de fabrică, nu se găsesc valori semnificative ale curentului de coroziune, comparativ cu valorile găsite la aliajele prelucrate în laborator, cu excepţia aliajelor de tip Wironium şi Wipla, ce prezintă o intensitate (a curentului de coroziune) mai mică la probele livrate de fabrică (Tabelul I).

TABELUL I

Valorile intensităţilor şi tensiunilor obţinute pe probele studiate

Aliaje	Livrat de fabrică		Turnat					
			Arc electric		Curent de înaltă frecvenţă		Flacăra oxiacetilenică	
	I_c (μA)	E_c (mV)	I_c (μA)	E_c(mV)	I_c (μA)	E_c(mV)	I_c (μA)	E_c(mV)
PALLIDOR	-	-	0.0800	37.50	-	-	-	-
PALLIAG	-	-	-	-	-	-	0.1000	6.25
RUBONIT	0.0689	245.00	0.0200	134.00	0.0475	360.00	0,0125	85.00
ROMTECOS	-	-	0.2300	163.00	0.0180	72.00	0.0060	28.00
WIRONIU M	0.0212	86.00	1.0000	330.00	1.6500	425.00	0.0640	237.00
WIRONIT	0.3180	302.00	0.1200	290.00	0.0340	142.00	0.0800	274.00
WIPLA	0.0017	23.50	0.0490	145.00	-	-	-	-
AMALGAM	0.1820	15.00	-	-	-	-	-	-

Pentru crearea unei imagini de ansamblu asupra comportamentului electrochimic a aliajelor studiate, am întreprins un studiu comparativ pornind de la valorile rezistenţei interne a fiecărui aliaj în parte, constatându-se:

- Valori mai ridicate ale intensităţii curentului de coroziune Ic la aliajele de tip: Romtecos, Wironium, Wironit, turnate în laborator, utilizând ca sursă de căldură arcul electric ca şi pentru Rubonit, topit cu ajutorul curenţilor de înaltă frecvenţă;

- Valorile cele mai mici ale curenţilor de coroziune s-au înregistrat pentru stelitele de *tip* Rubonit, Romtecos, în condiţiile topirii cu flacără oxiacetilenică, iar pentru Wironit, prin topirea cu ajutorul curenţilor de înaltă frecvenţă (Fig. 1, 2);

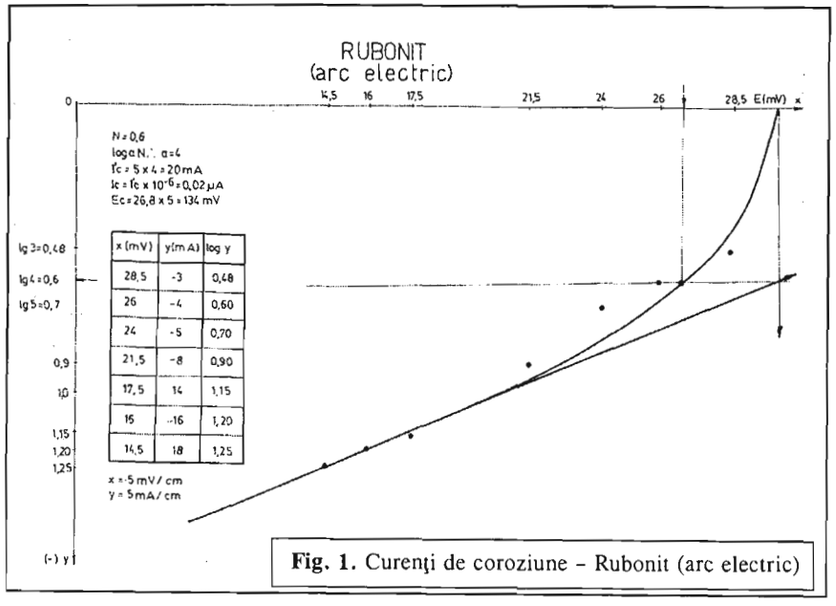

Fig. 1. Curenţi de coroziune - Rubonit (arc electric)

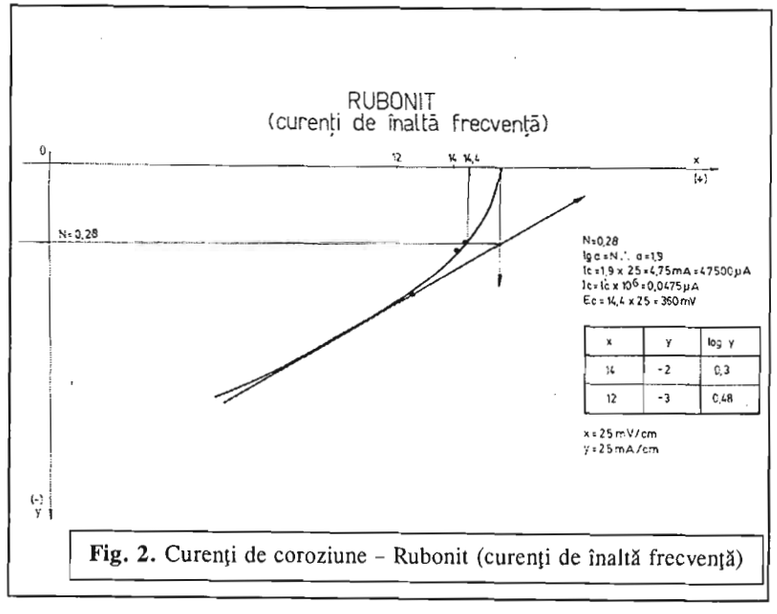

Fig. 2. Curenţi de coroziune - Rubonit (curenţi de înaltă frecvenţă)

- Aliajul de Wipla, topit cu arcul electric, prezintă o valoare mai mare a curentului de coroziune faţă de produsul livrat de fabrică;
- Pentru Pallidor şi Palliag valorile tensiunilor electromotoare sunt foarte slabe, ceea ce înseamnă o coroziune redusă a acestor aliaje.

Un alt obiectiv al cercetărilor noastre, a fost acela de a investiga influenţa produşilor de coroziune în vitro asupra ţesuturilor excitabile.

În acest scop am realizat diverse soluţii ale metalelor grele, metale ce se găsesc în compoziţia multor aliaje utilizate în practica stomatologică. La prepararea soluţiilor respective am folosit sărurile metalelor de studiat (cloruri). Am realizat soluţii de concentraţii variabile, de la soluţii micromolare la soluţii milimolare (2, 6, 7).

În aceste soluţii au fost imersate diverse ţesuturi ale animalelor de experienţă, după care s-a verificat excitabilitatea ţesutului respectiv, la stimuli electrici.

Rezultatele au fost sistematizate în tabele şi ele demonstrează influenţa puternică a ionilor studiaţi, asupra ţesuturilor excitabile.

Influenţa cea mai puternică a fost observată la ţesuturile care au fost în contact cu ioni de Hg^{2+} şi Cu^{2+}, ionii de Zn^{2+} şi Ag^{+} au o influenţă medie, efecte mai scăzute au fost observate la ţesuturile supuse influenţei ionilor de Co^{2+} şi Ni^{2+} (Tabelul II) (8).

TABELUL II

Efectul ionilor de metal greu asupra organelor izolate

Ionul de referinţă	Concentraţia	Specia	Organe	Efecte
Hg^{2+}	0,5 - 5 µM	broasca	inima	Contracţii neregulate şi blocare
Hg^{2+}	40 µM	broasca	nerv-muşchi	Convulsii iniţiale ale fibrelor musculare, apoi absenţa excitabilităţii electrice
Cu^{2+}	0,5 - 5 mM	broasca	inima	Stimulare iniţială, apoi paralizie
Cu^{2+}	1,6 mM	broasca	inima	Blocarea contracţiilor
Cu^{2+}	0,16-1,6 mM	sobolan	intestin	Creşterea nivelului bazal
Cu^{2+}	3 µM	iepure	uter	Creşterea frecvenţei contracţiilor spontane şi creşterea nivelului bazal

CONCLUZII

1. Probele studiate, după prelucrare în laborator, dau valori mai mari ale intensităţii curentului de coroziune faţă de cele livrate de fabrică, ceea ce înseamnă o dezomogenizare a aliajului în timpul topirii şi turnării (4, 5)
2. Se prevede o bună comportare din punct de vedere electrochimic stelitelor de tip: Rubonit, Romtecos, Wironium, topite la flacăra oxiacetilenică, iar pentru Wironit, utilizând curenţi de înaltă frecvenţă (11).
3. Datorită faptului că pentru aliajele de tip Pallidor şi Palliag se înregistrează valori scăzute ale I_c se poate sublinia rolul protector al metalului nobil din aliajele respective, în contact cu mediile potenţial corozive (12).
4. Intensitatea crescută a curenţilor de coroziune la amalgamele de argint sunt justificate de prezenţa staniului şi zincului în compoziţia acestor aliaje.
5. Ionii metalelor grele au o influenţă apreciabilă asupra ţesuturilor excitabile, această influenţă fiind dependentă de concentraţia ionilor de studiat.
6. Influenţa cea mai mare asupra ţesuturilor a fost observată la ionii de Hg^{2+} şi Cu^{2+}, influenţa cea mai mică a fost cea a ionilor de Co^{2+} şi Ni^{2+}, în timp ce ionii de Zn^{2+} şi Ag^{+} au o influenţă de intensitate medie.

BIBLIOGRAFIE

1. Angelini E., Zuchi F., In vitro corrosion of some Co-Cr and Ni-Cr alloys used for removable partial dentures: influence of heat treatment, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 1991, I, 27-35.
2. Arikan A., Effects of nickel-chrome alloys used in dentistry on saliva and serum nickel levels, peripheral T. limphocytes and some other blood parameters, *J. Or. Reh.*, 1992, IV, 343-352.
3. Arvidson K., Johansson G., Galvanic currents between dental alloys in vitro, *Scand. J. Res.*, 1985, V, 467-475.
4. Bratu D., Ciosescu D., Titanul în stomatologie, *Stomatologia*, 1992, 10-25.
5. Burlui V., Forna N., Budaie D., Analiza structurală a titanului microaliat utilizat în implanturi dentare, *Med. Stom.*, 1997, I, 1, 51.
6. Forna N.C., Proprietăţi de suprafaţă ale implanturilor, *Med. Stom.*, 1998, II, 3, 42.
7. Forna N.C., Burlui V., Ifteni G., Budaie D., Bahrim D., Axinia D., Reactivitatea tisulară peri-implantară, *Med. Stom.* II, 1998, 4, 14.
8. Guastaldi A.C., Lacefield W.R., Metallurgical evaluation of a copper-based alloy for dental castings, *Quint. Int.*, 1991, VII, 647-652.
9. Ionescu Gh., Ursache M., Brezuleanu C., Teofănescu L., Mălăncioiu D., Studiul metalografic al unor aliaje nobile şi seminobile de uz protetic, privind structura, compoziţia şi duritatea lor, *Med. Stom.* 1998, II, 1, 20.
10. Ionescu Gh., Consideraţii privind stabilitatea ionilor metalici din aliaje şi influenţa lor asupra structurilor biologice, *Med. Stom.*, 1998, II, 2, 18.
11. Panaite St., Mârţu Silvia, Tatarciuc M.S., Urziceanu D., Costea I., Posibilităţi de îmbunătăţire ale proprietăţilor mecano-fizice şi electro-chimice ale aliajelor cu bază Ag-Pd, prin optimizări microstructurale. *Med. Stom.*, 1997, I, 5, 51.
12. Panaite St., *Aliaje metalice de uz stomatologic*, Edit. Apollonia, Iaşi, 1998.
13. Wakasa K., Yamaki M., Corrosive properties in experimental Ni-Cu-Mn based alloy sistems for dental purposes, *J. Mater. Scie. Mater. Med.*, 1990, 171-176.

NOUTATE

SUNT INVESTIGAŢI ŞI TRATAŢI EXCESIV PACIENŢII DIAGNOSTICAŢI ANTENATAL CU HIDRONEFROZĂ ?

De obicei, copiilor diagnosticaţi antenatal cu hidronefroză, li se aplică un tratament antibiotic profilactic şi se practică o serie de investigaţii cum ar fi: ecografia, uretrocistografia micţională şi scintigrafia renală. Autorii şi-au propus să verifice necesitatea acestui protocol extins şi dacă este justificat în cazul hidronefrozei diagnosticate antenatal. La 42 nou-nascuţi s-a depistat prin ecografia uterului gravid, hidronefroza (în 12 cazuri bilateral). Studiul a avut o perioadă de 3 ani. La cazurile cu hidronefroză unilaterală s-a renunţat la antibioterapie. Uretrocistografia micţională a fost practicată în următoarele împrejurări: hidronefroza bilaterală, dilataţie ureterală sau infecţie urinară prezentă. Urografia intravenoasă nu s-a practicat la cazurile cu bazinet având diametrul antero-posterior sub 15 mm, sau calicele nedilatate. Rezultatele obţinute de autori sunt surprinzătoare şi modifică mult concepţia noastră. Astfel, majoritatea hidronefrozelor diagnosticate antenatal au evoluţie benignă, numai 2 cazuri din 54 (3,7%) au necesitat pieloplastie. Investigaţiile invazive de tipul uretrocistografiei micţionale nu sunt, în marea majoritate a cazurilor, necesare. Profilaxia antibiotică de rutină se impune la cazurile de hidronefroză uni-sau bilaterală însoţită de reflux vezico-ureteral. (Misra D, Kempley ST, Hird MF; Are Patients with Antenatally Diagnosed Hydronephrosis Being Over-Investigated and Overtreated, *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 1999, 9, 303-306.

Gabriel Aprodu

STUDIUL COMPARATIV AL EFECTULUI METRONIDAZOLULUI ÎN APLICAŢII SUBGINGIVALE ÎN TRATAMENTUL PARODONTITEI ADULTULUI

Silvia Mârţu* Constanţa Mocanu C.G. Popovici***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
* Disciplina de Parodontologie
Universitatea „Apollonia"
Facultatea de Stomatologie
** Disciplina de Parodontologie

COMPARISON ON THE EFFECTS OF METRONIDAZOLE IN SUBGINGIVAL APPLICATION IN THE TREATMENT OF ADULT PERIODONTITIS (Abstract): Control of subgingival plaque is the key of the treatment of periodontal diseases. The use of subgingival sustained-release antibiotic therapy is advocated for the beneficial effect on anaerobic flora. A single-blind clinical trial was carried out in 13 patients with adult periodontitis to compare the effects of subgingival application of metronidazole dental gel with those of subgingival scaling . *Method and materials*: A split mouth design was used so that each patient received all treatments simultaneously. Randomly selected quadrants were treated with applications of 25% metronidazole gel, subgingival scaling, or a combination of scaling and gel application. The remaining quadrant in each patient was left untreated as a control. *Results*: all three treatments were effective in significantly reducing bleeding on probing over the 14 weeks observation period. No statistically significant differences were found between scaling alone and combined treatment. Scaling and combined treatment were better than metronidazole. Metronidazole produced transient effects, best noted during the first 4 weeks after treatment. No additive effect of metronidazole was noted in the combined treatment. At week 14, only combined treatment sites and scaled showed statistically greater probing depths reduction than control sites. *Conclusion*: for the treatment of mild to moderate adult periodontitis, subgingival scaling alone is as effective as the combination of scaling and antibiotic therapy. **Key words**: PERIODONTITIS, LOCAL ANTIBIOTICS, METRONIDAZOLE, SCALING.

INTRODUCERE

Controlul plăcii subgingivale (8) este de importanţă capitală în tratamentul bolii parodontale. Pe lângă detartrajul subgingival (7, 10, 12), aplicarea topică de preparate antimicrobiene a fost susţinută şi utilizată în practică deoarece s-au constatat efecte benefice ca tratament adjuvant eficace în cursul tratamentului convenţional în ceea ce priveşte parametrii clinici şi microbiologici (1, 2, 5, 6, 8, 13, 14). Baker a demonstrat că cea mai mică concentraţie de metronidazol pentru a inhiba 50% din flora subgingivala este mai mică de un microgram pentru anaerobi precum *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *W. recta*. Stoltze (11) a determinat că aplicarea subgingivală a unei singure doze de gel cu metronidazol 25% a dus la obţinerea unei concentraţii mai mari de un microgram chiar şi după 36 de ore de la aplicare.

Parametrii microbiologici (3, 9) au confirmat modificarea compoziţiei plăcii, compatibilă cu statusul de sănătate parodontală în urma a două aplicaţii cu gel dentar cu metronidazol, ca fiind echivalentă cu detartrajul subgingival în ceea ce priveşte profunzimea de sondare şi sângerarea la

sondaj la pacienţii cu parodontita adultului (3, 4, 10).

Studiul a fost întreprins în scopul de a testa simultan aplicarea de gel Elyzol cu detartrajul subgingival şi de a se observa dacă exista diferenţe în răspunsul la tratament al pungilor parodontale de profunzime medie şi mare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost întreprins pe un număr de 13 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 28-57 ani, la fiecare aplicându-se toate tratamentele simultan, pe fiecare hemiarcadă, după cum urmează:

- numai detartraj subgingival,
- numai aplicare de gel cu metronidazol,
- detartraj subgingival şi aplicare de gel,
- al patrulea cadran a servit drept control.

Condiţiile de includere a pacienţilor în studiu au fost: cel puţin un dinte pe fiecare hemiarcadă cu pungă de aproximativ 5 mm, absenţa în antecedente a unui tratament antibiotic efectuat în ultimile trei luni sau tratament parodontal efectuat în ultimile 6 luni. În studiu au fost incluşi doar pacienţi cu formă de boală parodontală uşoară sau moderată, fiind excluşi cei cu formă de afectare severă.

Protocolul operator: **fiecare hemiarcadă a fost aleasă la întâmplare pentru a primi unul din următoarele tratamente:**

1. Aplicare de gel cu metronidazol -Elyzol, în flacoane standard, ce conţineau 250 mg metronidazol. Gelul a fost aplicat cu ajutorul unei canule în interiorul pungilor şi a sulcusurilor, în jurul tuturor dinţilor din cadran, în prima şedinţă şi după 7 zile.
2. Detartraj subgingival- care s-a realizat într-o singură şedinţă după detartraj supragingival ultrasonic.
3. Tratament combinat – detartraj subgingival şi aplicare de Elyzol. După completarea detartrajului subgingival s-a aplicat gel Elyzol în urma obţinerii hemostazei complete prin tamponament uşor prin comprese sterile.
4. Hemiarcada de control nu a primit nici un tratament.

Parametrii clinici urmăriţi au fost adâncimea la sondaj şi sângerarea la sondare.

Adâncimea pungilor a fost măsurată cu sonda Williams, stadardizându-se pe cât posibil presiunea de sondare.

Sângerarea la sondare a fost apreciată ca fiind pozitivă dacă sângerarea apărea la 10-30 sec., după sondaj uşor.

Au fost înregistrate un total de 1482 situsuri, profunzimea medie de sondare per cadran fiind prezentată în tabelul I.

Nu s-au observat diferenţe semnificative statistic în profuzimea pungilor între cadrane, în urma diferitelor tratamente aplicate. În afară de diferenţele previzibile între metodele de tratament şi grupul de control, nu s-au observat diferenţe semnificative între cele trei tipuri de tratament în diferite intervale de timp.

Parametrii au fost înregistraţi înainte de tratament (iniţial) şi la 2, 4, 6 şi 14 săptămâni după completarea detartrajului subgingival.

Toate măsurătorile au fost realizate pentru standardizare de către un singur examinator. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată prin doi parametri: sângerarea la sondaj şi profunzimea pungilor. Chiar din prima şedinţă pacienţii au fost instruiţi în ceea ce priveşte măsurile de control a plăcii.

REZULTATE

Din cei 13 pacienţi iniţiali, luaţi în studiu, doar 12 au putut fi urmăriţi toată durata studiului. În evaluare au fost incluşi 247 de dinţi din care 63 cu dinţi trataţi cu Elyzol gel, 63 cu detartraj subgingival, 60 cu tratament combinat, 62- grup control.

Profunzimea pungilor

Au fost înregistrate în total 1482 situsuri (detartraj - 378, Elyzol - 372, tratament combinat - 360, situsuri de control - 372). Profunzimea medie la sondare per cadran este prezentată în tabelul I.

TABELUL I

Adâncimi medii la sondare iniţiale şi reducerea adâncimii pungilor după diferite intervale de timp, în funcţie de tratament

Timp	Detartraj (378 situsuri)	Elyzol (372 situsuri)	Combinat (360 situsuri)	Control (372 situsuri)
Iniţial	4,65	4,58	4,61	4,53
Reducere la 2 săpt	0,11	0,14	0,13	0,01
Reducere la 4 săpt	0,30	0,21	0,32	0,03
Reducere la 6 săpt	0,32	0,25	0,21	0,01
Reducere la 14 săpt	0,33	0,15	0,21	0,04

Analiza bazată pe clasificarea pungilor ca superficiale ≤4,4 mm, sau adânci ≥4,5 mm au relevat următoarele aspecte: după patru săptămâni pungile mai mici de 4,4 mm s-au redus cu 19,7% în urma tratamentului combinat, cu 12,5% în urma detartrajului, şi cu 10,7% în urma tratamentului cu Elyzol- (tabel II)

TABELUL II

Reducerea adâncimii pungilor ≤4,4 mm, după aplicarea tratamentelor

Tratament	Profunzime iniţială a pungilor (mm)	Reducerea adâncimii pungilor-săpt 4 (mm)	Reducerea adâncimii pungilor-săpt 14 (mm)
Detartraj	3,11	0,39	0,46
Elyzol	3,18	0,34	0,24
Combinat	3,15	0,62	0,38
Control	3,11	0,01	0,46

După cum se poate observa, s-a constatat o diferenţă semnificativă statistic în reducerea profunzimii de sondare între grupul cu Elyzol şi grupul test, după 4 săptămâni, dar nu şi după 14 săptămâni.

Detartrajul subgingival a dus la o reducere mult mai semnificativă a adâncimii de sondare decât tratamentul numai cu Elyzol, totuşi nu s-a observat o diferenţă semnificativă între tratamentul cu Elyzol şi cel combinat după 4 sau 14 săptămâni.

Cea mai mare reducere a adâncimii de sondare s-a observat la pungile adânci după 4 săptămâni (tabel III).

TABELUL III

Reducerea adâncimii pungilor ≥4,5mm după aplicarea tratamentelor

Tratament	Profunzime iniţială a pungilor (mm)	Reducerea adâncimii pungilor-săpt 4 (mm)	Reducerea adâncimii pungilor-săpt 14 (mm)
Detartraj	5,06	1,05	1,49
Elyzol	5,05	0,99	1,08
Combinat	5,04	1,29	1,50
Control	4,97	0,32	0,70

Tratamentul combinat a dus la o reducere de 25,6%, detartrajul la o reducere de 20,8% şi Elyzol la o reducere de 19,6%. Nu au existat diferenţe semnificative în reducerea profunzimii de sondare între cadrane după 4 săptămâni, însă după 14 săptămâni

cadranele detartrate au arătat o reducere semnificativ mai mare a adâncimii de sondare faţă de cele tratate cu Elyzol. În comparaţie cu grupul de control, toate tratamentele au obţinut o reducere semnificativ mai mare a adâncimii de sondare după 4 săptămâni, dar după 14 săptămâni numai cadranele cu tratament combinat şi cele detartrate demonstrau o reducere semnificativ mai mare a adâncimii de sondare.

Un aspect care trebuie luat în considerare este acela că şi cadranele din grupurile de control demonstrau o reducere medie a adâncimii de sondare de 14,1% după 14 săptămâni.

Sângerarea la sondare

Cele trei grupuri tratate arătau o reducere înalt semnificativă statistic a sângerării la sondare în primele 2 săptămâni. În săptămâna 14 atât cadranele tratate cât şi cele de control arătau o reducere semnificativă statistic în comparaţie cu tabelele iniţiale (tabel IV). Elyzol producea o reducere semnificativ mai mare a sângerarii la sondare decât grupul de control în săptămâna 14. Efectul tratamentului combinat şi a detartrajului era semnificativ mai mare decât a Elyzolului. Nu existau diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte sângerarea la sondare între efectele tratamentului combinat şi cele ale detartrajului.

TABELUL IV

Sângerarea la sondare în diferitele grupuri de tratament-valori medii

Tratament	Sângerare la sondaj Iniţial	Sângerare la sondaj Săptămâna 4	Sângerare la sondaj Săptămâna 14
Detartraj	0,85	0,25	0,19
Elyzol	0,84	0,33	0,41
Combinat	0,77	0,21	0,19
Control	0,78	0,55	0,56

DISCUŢII

Studiul a fost realizat intra-individual randomizat şi s-a bazat pe 13 pacienţi - din care la final au rămas 12, diagnosticaţi cu parodontita adultului, forma uşoară-moderată.

Alocarea randomizată a cadranelor pentru cele trei tratamente în prezentul studiu a dus la valori iniţial similare, fără diferenţe distincte ale parametrilor studiaţi. Folosirea celui de al patrulea cadran drept control la acelaşi pacient a anulat influenţa variabilelor dependente. Toţi participanţii au primit instrucţiuni profesionale în privinţa igienei orale chiar din ziua 0. Astfel, reducerea inflamaţiei şi reducerea adâncimii pungilor ca urmare a igienei orale controlate egalizează efectele terapiei în toate cadranele şi au fost observate în toate grupurile.

Lungimea perioadei de observare într-un studiu depinde atât de procedură cât şi de agentul testat. Studiul nostru a comparat un antimicrobian -metronidazol- cu efectul detartrajului. Studiile care folosesc Elyzolul au o perioadă de observaţie de 3-6 luni. Morisson a estimat vindecarea clinică după detartraj şi surfasaj după 4 săptămâni, în timp ce Badersten a studiat 15 pacienţi cu parodontită avansată şi a raportat că vindecarea era completă doar după 4-5 luni post--detartraj. În studiul nostru, analiza efectului asupra profunzimii de sondare în pungile înguste după 14 săptămâni arăta o reducere a adâncimii de sondare pentru cele trei tratamente de 0,15-0,46 mm. şi o reducere de 0,04 mm pentru grupul de control.

Pungile mai adânci, după 4 săptămâni arătau o reducere a profunzimii de sondare de 1,1-1,5 mm pentru cele trei tratamente, şi de 0,7 mm pentru grupul de control, valori care sunt înalt semnificative statistic

şi asemănătoare cu cele din literatură - Ainamo, Stetzel, Flores de Jacoby.

Cadranele cu tratament combinat şi cu detartraj arătau reduceri semnificative ale adâncimii pungilor faţă de grupul de control. Nu s-au observat diferenţe în reducerea adâncimii pungilor între grupul cu detartraj şi cel cu tratament combinat după 4 săptămâni, ca urmare efectul tratamentului combinat pare a fi mai mult datorat detartrajului. După 14 săptămâni efectul tranzitoriu al Elyzolului a fost mult mai bine ilustrat, deoarece cadranele detartrate arătau o reducere a adâncimii de sondare mult mai semnificativă decât cadranele tratate cu Elyzol. Această diferenţă poate fi explicată prin faptul că Elyzolul are efect limitat în timp sau efect tranzitoriu.

Valorile sângerării la sondaj care indicau reducerea iritanţilor intra-sulculari, erau semnificativ reduse atât pentru cele trei cadrane tratate cât şi pentru cadranele de control până în săptămâna 14. Această reducere pentru grupul de control, la care placa subgingivală şi tartrul nu au fost îndepărtate poate fi explicată prin efectul de suprapunere a Elyzolului. Faptul că detartrajul şi tratamentul combinat era superior tratamentului cu Elizol în reducerea sângerării la sondare arată că de fapt manopera eficace a fost tratamentul mecanic, în timp ce Elyzolul a fost eficace doar în timpul primelor 4 săptămâni. Aceasta este în concordanţă cu studiul lui Ainamo care a arătat că statistic, detartrajul reduce sângerarea la sondare mai mult decât Elyzolul.

Pe viitor sunt necesare studii clinice pe termen lung pentru a se evalua efectul potenţial imediat al Elyzolului în afecţiuni parodontale acute cum ar fi abcesele parodontale sau pungi active persistente, refractare la tratament.

CONCLUZII

Pe lângă detartrajul subgingival, aplicarea topică de preparate antimicrobiene în pungi este utilizată în practică ca tratament adjunct în cursul tratamentului convenţional

Studiul a fost întreprins în scopul de a testa simultan aplicarea de gel Elyzol, cu detartrajul subgingival şi de a se observa dacă există diferenţe în răspunsul la tratament al pungilor parodontale

Studiul a fost întreprins pe un număr de 13 pacienţi, după cum urmează: numai detartraj subgingival, numai aplicare de gel cu metronidazol, detartrj subgingival şi aplicare de gel, al patrulea cadran servind drept control.

Condiţiile de includere a pacienţilor în studiu au fost: cel puţin un dinte pe fiecare hemiarcadă cu pungă de aproximativ 5 mm, absenţa în antecedente a unui tratament antibiotic efectuat în ultimele trei luni sau tratament parodontal efectuat în ultimele 6 luni. În studiu au fost incluşi doar pacienţi cu formă de boală parodontală uşoară sau moderată fiind excluşi cei cu formă de afectare severă.

Eficacitatea tratamentului a fost evaluată prin doi parametri: sângerarea la sondaj şi profunzimea pungilor.

După patru săptămâni pungile mai mici de 4,4 mm s-au redus cu 19,7% în urma tratamentului combinat, cu 12,5% în urma detartrajului, şi cu 10,7% în urma tratamentului cu Elyzol.

Cea mai mare reducere a adâncimii de sondare s-a observat la pungile adânci după 4 săptămâni.

Tratamentul combinat a dus la o reducere de 25,6%, detartrajul la o reducere de 20,8% şi Elyzolul la o reducere de 19,6%.

Nu au existat diferenţe semnificative în reducerea profunzimii de sondare între cadrane după 4 săptămâni, însă după 14 săptămâni cadranele detartrate au arătat o reducere semnificativ mai mare a adâncimii de sondare faţă de cele tratate cu Elyzol. În comparaţie cu grupul de control toate tratamentele au obţinut o reducere semnificativ mai mare a adâncimii de sondare după 4 săptămâni, dar după 14 săptămâni numai

cadranele cu tratament combinat şi cele detartrate demonstrau o reducere semnificativ mai mare a adâncimii de sondare.

Cele trei grupuri tratate arătau o reducere înalt semnificativă statistic a sângerării la sondare în primele 2 săptămâni. În săptămâna 14, atât cadranele tratate cât şi cele de control arătau o reducere semnificativă statistic în comparaţie cu valorile iniţiale.

Elyzol producea o reducere mult mai semnificativă în sângerarea la sondare decât grupul de control în săptămâna 14. Efectul tratamentului combinat şi a detartrajului era semnificativ mai mare decât a Elyzol-ului.

Nu existau diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte sângerarea la sondare între efectele tratamentului combinat şi ale detartrajului.

BIBLIOGRAFIE

1. Ainamo J.,Lie T., Ellingsen B.H., Hansen B.F., Johansson E.A., Karring T., Clinical responses to subgingival application of metronidazole 25% gel, compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis, *J. Clin. Periodontol.*, 1992, 19, 273-729.
2. Fleming T.F., Milian E., Kopp C., Karch H., Klaiber B., Differential effects of systeme metronidazole and amoxicilin on Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis, *J. Clin. Periodontol.*, 1998, 25, 1, 1-10.
3. Haffaje A.D., Cugini M.A., Tannar A., Pollak R.P., Kent R.L., Socransky S.S., Subgingival microbiota în healty well-maintained elder and periodontitis subjects, *J. Clin. Periodontol.*, 1998, 25, 5, 346-353.
4. Loesche W.J., Giordano J.R., Hujoel P., Schwarcz J., Smith B.A., Metronidazole in Periodontitis: Reduced need for surgery, *J. Clin. Periodontol.*, 1992, 19, 103-112.
5. Lopez N.J., Gamonal J.A., Effects of Metronidazole Plus amoxicillin în Progressive Untrated Adult Periodontitis: Rezults of a Single 1-Week Course After 2 and 4 Months, *J. Periodontol.*, 1998, 69, 1291-1298.
6. Magnuson I., The use of locally-derived metronidazole în the treatment of periodontitis. Clinical results, *J. Clin. Periodontol*, 1998, 25, 11, part II, 959-963.
7. Mârţu S., Mocanu C., Surfasajul, indicaţii şi limite în managementul bolii parodontale, *Med. Stomat.*, 1999, 3, 5, 35-36.
8. Mârţu S., Mocanu C., Forna N., Rolul terapiei iniţiale în managementul bolii parodontale, *Rev. Med. Stom.*, 1999, 3, 6, 49-50.
9. Rams T.E., Slots J., Systemic antibiotics în periodontics, *Periodontologia 2000*, 1996, 10, 45-48.
10. Riep B., Purucker P., Bernimoulin J.P., Repeated local metronidazole – therapy as adjunct to scaling and root planing în maintenance patients, *J. Clin. Periodontol.*, 1999, 26, 710-715.
11. Stoltze K., Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25% dental gel, *J. Clin. Periodontol.*, 1992, 19, 698-701.
12. Stelzel M., Flores De Jacoby L., Topical metronidazol application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients, *J. Clin. Periodontol*, 1996, 23, 24-29.
13. Stelzel M., Flores De Jacoby L., Topical metronidazole application în recall long-term results, *J. Clin. Periodontol.*, 1997, 24, 914-919.
14. Soder B., Nedlich U., Li J.J., Longitudinal effect of non-surgical tratment and Systemic Metronidazole for 1-Week în Smokers and non-Smokers with Refractary periodontitis: A 5-Year Study, *J. Periodontol.*, 1999, 70, 7, 761-771.

SENSITIVITY OF *ENTEROBACTERIACEAE* STRAINS TO THE THIRD GENERATION CEPHALOSPORINS

Antonia Poiată*, Roxana Filip*, Cristina Tuchiluş*, Sofia Constantiniu, Irina Dumistracel*, Crina Popa*, Cristina Lăcătuş*, D. Buiuc***

* University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
Department of Microbiology
** Institute for Public Health and Medical Research, Iasi, Romania

SENSITIVITY OF *ENTEROBACTERIACEAE* STRAINS TO THIRD GENERATION CEPHALOSPORINS (Abstract): The aim of this study was to evaluate the *in vitro* activity of cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, ceftibuten and aztreonam against the clinical isolates of *Enterobacteriaceae*. Microorganisms: A total of 973 enterobacteria isolated from clinical material (urine and faeces) were tested. Strains were collected during 1996-1998 period, in some centers of Eastern Romania. Sensitivity study. MICs were performed using the agar dilution method following standardized techniques (NCCLS, 1994). Stock solutions of antibacterial agents were prepared from their respective powder forms, in concentrations ranging from 0,03 to 128 mg/ml. Our results show a good activity of the tested antimicrobials on *Escherichia coli, Shigella* spp and *Klebsiella* spp tested, and reveal a particular behaviour for *Salmonella* spp, characterized by a heterogenous susceptibility. In conclusion, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, ceftibuten and aztreonam were active at low concentrations against tested isolates. Against *Salmonella* spp, these agents were less active: percent of resistant strains by beta-lactamase production was significant. **Key words**: *ENTEROBACTERIACEAE*, THIRD GENERATION CEPHALOSPORINS

INTRODUCTION

The emergence of drug resistance in microorganisms is a serious problem, and several strategies have been proposed to try to tackle it. Broad surveillance programs, and education of clinicians, pharmacists, veterinarians, drug company representatives, and the public about the spread of antimicrobial resistance and the consequences of antibiotic misuse should also have a significant impact. For the studied region, the third generation cephalosporins represent an important therapeutic resource for *Enterobacteriaceae* strains isolated from different infection sites.

MATERIAL AND METHOD

Bacterial strains

We have tested 973 *Enterobacteriaceae* isolated from clinical samples (urine and faeces) during 1996-1998 period, identified at species level by standard laboratory methods (1).

Antimicrobial agents

The tested agents were: Cefotaxime (CTA), Ceftriaxone (CRO), Ceftazidime (CAZ), Ceftibuten (CB), and Aztreonam (AZT), supplied by commercial sources.

Sensitivity testing

Stock solutions of the antibacterial agents were prepared from their respective powder forms in concentrations ranging from 0.03 to 128 mg/ml. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were performed using the agar dilution method according the standard techniques (2, 4). *Escherichia coli* ATCC 25922 was used as reference strain for quality control in sensitivity testing. MICs were interpreted as the lowest concentration of antibiotic that inhibits visible bacterial growth (3).

TABLE I
Antimicrobial activity of the drugs included in the study

Organism	Antibiotic	Cumulative Percentage of Strains Inhibited at the Stated Concentration (μg/ml)											
		0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
E. coli (509)	CTA	61.3	85	90.6	93.1	94.7	98.6	98.6	98.8	99.1	99.1	100	
	CRO	68.4	84.7	89.8	95.9	97.8	97.8	98.4	98.6	99	100		
	CB	20.2	48.3	68.4	92.9	93.4	96.5	97.1	97.1	97.8	98.8	100	
	CAZ	26.9	48.1	79	90.6	95.17	96.5	96.5	96.5	97.8	100		
	AZT	36	72.5	93.7	95.3	96.1	96.7	96.6	96.6	98.6	99.8	99.8	100
Klebsiella spp.(131)	CTA	45	78	87	92.4	94.7	94.7	99.2	99.2	99.2	99.2	99.2	100
	CRO	45	83.2	90.1	93.1	98.5	98.5	99.2	99.2	100			
	CB	26.7	64.1	73.3	80.9	84.7	98.5	98.5	98.5	100			
	CAZ	42.7	77.1	87.8	93.9	96.9	96.9	98.5	98.5	98.5	99.2	100	
	AZT	38.2	69.5	84	95.4	98.5	98.5	98.5	98.5	99.2	99.2	100	
Salmonella spp. (161)	CTA	47.3	64.9	67.2	77.9	79.4	80.9	82.4	82.4	83.2	83.2	85.5	100
	CRO	48.4	65.8	72	76.4	76.4	76.4	77	78.3	78.3	78.3	100	
	CB	28	41	54.3	62.7	62.7	77	78.3	78.9	86.9	91.9	91.9	100
	CAZ	31.7	46	59.6	68.3	70.8	73.3	74.5	75.8	78.3	78.9	100	
	AZT	29.8	62.7	68.9	73.9	74.5	76.4	79.5	80.1	85.1	97.5	99.4	100
Shigella spp. (172)	CTA	63.4	86.6	94.2	94.8	95.3	98.8	98.8	99.4	100			
	CRO	58.1	86.6	94.8	95.3	97.1	98.3	98.8	100				
	CB	27.3	62.8	75	91.9	93	97.1	97.7	98.3	98.3	98.8	98.8	100
	CAZ	36.6	58.1	72.7	84.9	97.7	98.8	99.4	100				
	AZT	38.9	72.7	88.9	95.9	95.9	97.1	97.1	97.1	9.71	98.3	99.4	100

According to NCCLS fully susceptible breakpoints, strains were classified as resistant (R) or sensitive (S) (4).

RESULTS AND DISCUSSIONS

The results are presented in the tables and figure below. MIC 90 that is substantially elevated above the MIC 50 denotes heterogenous susceptibility within species. (figure 1, tables I, II). The graphs also demonstrates the maintenance of sensitivity for: *E. coli, Klebsiella* spp., *Shigella* spp against Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Ceftibuten, Aztreonam (Figure 1).

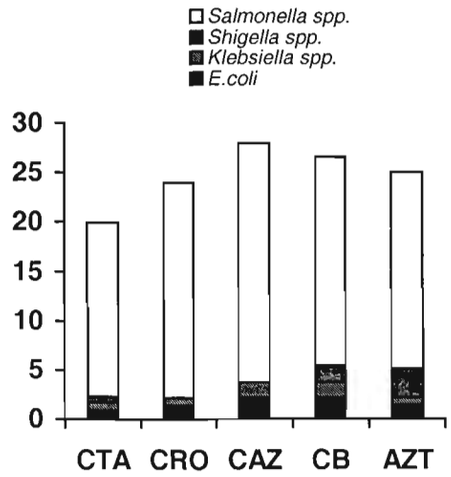

Fig. 1. Resistance distribution by tested species

TABLE II
MIC 50 and MIC 90 of the tested strains

STRAINS	ANTIBIOTICS														
	CTA			CRO			CAZ			CB			AZT		
	MIC 50	MIC 90	%R	MIC 50	MIC 90	%R	MIC 50	MIC 90	%R	MIC 50	MIC 90	%R	MIC 50	MIC 90	%R
E. coli (509)	0.06	0.25	0.9	0.06	0.125	1.4	0.125	0.5	2.2	0.125	0.5	2.2	0.06	0.25	1.4
Klebsiella spp. (131)	0.06	0.5	0.8	0.06	0.25	0.8	0.06	0.25	1.5	0.125	1	1.5	0.125	0.5	0.8
Salmonella spp.(161)	0.06	64	17.6	0.06	64	21.7	0.25	64	24.2	0.25	128	21.1	0.125	16	19.9
Shigella spp. (172)	0.06	0.125	0.6	0.06	0.125	0	0.125	0.5	0	0.125	0.5	1.7	0.06	0.25	2.9

CONCLUSIONS

1. Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Ceftibuten and Aztreonam were active at low concentrations on tested isolates.
2. Against *Salmonella* spp., these agents are less active.
3. The data reported in this study can be used by clinicians as a guide to selecting first line empirical antimicrobial agents.

REFERENCES

1. Buiuc D., *Microbiologie Clinică*, Ed. Did. şi Ped., Bucuresti, 1998, 110-127.
2. Rosenblatt H.E., Laboratory test used to guide antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 1987, 62, 779-805.
3. Thrupp, L.D., Susceptibility testing of antibiotics in liquid media. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1986, 103-107.4.

*** National Committee for Clinical Laboratory Standards, Approved Standard for Bacteria that grow aerobically, Villanova, Pa., 1994.

NOUTATE

RUJEOLA ŞI ALERGIA

Infecţia cu virusul rujeolic sălbatic nu poate proteja împotriva diferitelor manifestări alergice, aşa cum anticipa o ipoteza lansată într-un articol din 19 ianuarie 2000, publicat în JAMA. Mikko Pamio M.D, M.S.H. de la Universitatea din Helsinki, Finlanda şi colaboratorii săi, au studiat datele a 547.910 copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 14 luni şi 16 ani, la care au studiat asocierea dintre atopie şi rujeolă. Bolile atopice sau afecţiunile alergice din acest studiu au fost: eczeme, rinite şi astm. Cercetătorii au găsit că prevalenţa acestor trei afecţiuni alergice a fost cu 32% până la 67% mai mare, după vârstă, printre cei care au avut experienţa infecţiei naturale cu virusul rujeolic (20.690 copii), comparativ cu cei care nu au avut rujeolă. În acord cu informaţia citată în articol, unii cercetători au lansat ipoteza că vaccinarea din mai multe ţări vestice a putut reduce numărul îmbolnăvirilor cu diverse afecţiuni infecţioase, dar a crescut riscul pentru boli atopice, în special pentru astm. Adepţii teoriei sugerează că absenţa infecţiilor virale la copil precum şi tuberculoza au alterat succesiunea evenimentelor care duce la constituirea imunităţii. În schimb, diferenţa de răspuns umoral, eventual stimulat, pare a fi responsabilă de manifestările din bolile atopice. În rezumat, autorii conchid că se observă o puternică asociere între rujeolă şi atopie la un lot mare din populaţia pediatrică din Finlanda. Cel mai puţin frecventă afecţiunea alergică a avut o incidenţă substanţial mai mare la copiii şi adolescenţii cu istoric de rujeolă decât la copiii care nu au avut boala. Această descoperire înlătură suportul pentru ipoteza că infecţia naturală cu virusul rujeolic poate proteja împotriva bolilor atopice. (Pamio M. *et al.*, Natural measles infection may not protect against atopy, *JAMA*, 2000, 283, 343-346)

Mihaela Munteanu

CAZURI CLINICE

CRISE COMITIALE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR INTERFÉRON ALPHA, AUX FAIBLES DOSES, DANS UN CAS D'HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE C

C. Anton, A. Trifan, C. Stanciu, G.O. Stanciu, G. Malgarinos
Université de Medicine et Pharmacie „Gr.T.Popa"
Faculté de Medicine
2-éme Clinique Medicale Gastroenterologie

SEIZURES DURING THE TREATMENT WITH INTERFERON FOR CHRONIC C HEPATITIS (Abstract). Interferon alpha (IFN-alpha) is a well-established first-line treatment for chronic viral hepatitis. Side effects of IFN- alpha therapy are common but generally mild and self-limited. Generalized seizures during IFN-alpha therapy are very uncommon and are present in clinical isolated cases and usually in association with high doses of IFN- alpha. In our case a female of 39 years old, seizures have occurred at low doses of IFN- alpha used as therapy for chronic C viral hepatitis. As it comes to our knowledge, till now, there were published only 4 cases of generalized seizures that occurred during treatment with IFN- alpha for chronic C viral hepatitis. The physiopathology of this complication is unknown. Generalized seizures can be reasonable due to IFN- alpha therapy, as long as the patient didn't have any seizure history, or other factors, which can develop seizures. Neurological examination, EEG and brain scan were normal. The recurrence of these seizures was absent stopping IFN- alpha therapy without any other seizure treatment. **Key words**: SEIZURE, INTERFERON, CHRONIC C HEPATITIS

Il est bien connu que le plus important traitement dans la hépatite chronique virale est par interféron alpha (IFNα). Les effets secondaires pendant la therapie par IFNα sont communs, mais en général discrets et bien individualisés.

Les crises comitiales sont exceptionellement rencontrées pendant le traitement, dans des cas cliniques isolés (1,2,3) et habituellement en relation avec des doses élevées de IFNα (4).

Au contraire, nous présentons un cas avec des crises comitiales instalées aux faibles de IFNα utilisees pour le traitement de la hépatite chronique virale C.

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme, âgée de 39 ans ayant le diagnostique d'hépatite chronique virale C. Dans ses antécédents rien a signaler sauf une cholécystectomie pour lithiase et, important, c'est le fait que la patiente n'a pas présenté aucune trouble neuropsychiatrique et, particulièrement, n'a pas souffert des crises comitiales où des traumatismes crânniens et elle n'a pas consommé chroniquement d'alcool. En janvier 1997, a été établi le diagnostique de hépatite chronique virale C et la patiente a reçu 3 MU IFNα, 3 fois par semaine sans aucun autre medicament. Après neuf mois de traitement, elle a presenté une première crise comitiale durant quatre minutes. Pendant les 3 semaines suivantes elle a eu, au domicile, encore 4 crises comitiales decritees par son conjoint comme des crises *grand mal* dont lui on a détérminé de l'hôpitaliser. L'examen neurologique, EEG et scanographie di cerveau ont été normaux. Pendant la première semaine dans l'hôspitalisation, la patiente a presenté une crise typique de „grand mal" et, par consequence,

la thérapie par IFNα a eté suprimée. On n'a pas lui administré aucune thérapie anticomitiale. Après l'arrêt du traitement les crises ont disparus pendant 11 mois.

DISCUSSION

Les crises comitiales peuvent raisonnablement être atribuées au traitement par IFNα, dans la mesure ou la malade n'avait pas un antécédent de comitialité, ou le bilan étiologique était négatif. De plus, l'absence de la récidive de cette crise apres l'arrêt de l'IFNα, sans aucun traitement pour comitialite est également en faveur de notre supposition. Les manifestations neuropsychiques pendant le traitement par IFNα sont tres frequentes et, virtuellement, tous les malades présentent un ou plusieurs des symptômes suivants: céphalée, fatigue, irritabilité, anxiété, dépression, troubles mnésiques et du sommeil, thymiques et cognitives, confusion mentale, perte de l'intêret. Ces symptômes sont habituellement transitoires et tendent à disparaître après les premières doses (5). Les manifestations neurologiques graves (oftalmologiques, auditives, musculaires) surviennent exceptionellement (6, 7, 8). Au contraire, les crises comitiales pendant le traitement par IFNα sont rares et surviennent habituellement aux doses superieures a 50 MU/j (9), utilisées en cancérologie. Les crises ont été également rencontrées pendant le traitement par IFNα aux malades d'hepatite chroniques virale B (2,3). A notre connaissance, jusqu'au présent ont été publié seulement 4 cas des crises comitiales qui surviennent au cours du traitement par IFNα d'une hepatite chronique virale C (1, 2, 3, 10). La physiopathologie de cette complication est mal comprise. Le passage d'IFN par la barrière hématoencéphalique a été rapporté par des essais sur des animaux (11), mais chez l'hommes on n'a pas trouvé un corrélation rééle entre la neurotoxicité et les concentrations d'IFN. On a montré aussi que l'IFN provoque une hiperexcitabilité neuronale (12) *in vitro* et aussi il stimule l'activité endorphine-like (13) en impliquant le system neuroendocrine. On peut également évoquer le rôle possible des lésions des petits vaisseaux cérébraux, par analogie avec les hémorragies rétiniennes, rapportés sous traitement par l'IFN (6).

CONCLUSION

Parce que le traitement par l'IFNα a maintenant une large utilisation dans les cas d'hepatite chronique virale, la mise en route du traitement devrait être bien connue par les praticiens. La crise comitiale aux faibles doses de l'IFNα implique une vigilance importante du clinicien au cours du traitement des hepatites chroniques virales. Les effets secondaires de l'IFNα ont une sévérité variable et il est nécessaire d'informer le malade et son entourage pour la reconnaissance rapide des effets secondaires potentiellement graves. L'apparition d'une crise comitiale impose une analyse du cas et finalement un décision sur l'opportunité de choisir entre l'arrêt du traitement, ou la reductions de doses associée avec un traitement prophylactique anticomitiale.

REFERENCES

1. Blalock J.E., Smith E.M., Human leukocyte interferon : potent endorphinlike opioid activity - *Biochem. Biophys. Comm.* 1981, 101, 472-478.
2. Calvet M.C., Gresser I., Interferon enhances the excitability of cultured neurones, *Nature* 1979, 278, 558-560.
3. Cudillo L., Cantonetti M., Venditti A., Lentini R., Rossini P.M., Caramia M., Peripheral polyneuropathy during treatment with alpha-2 interferon, *Haematologica* 1990, 75, 485-486.

4. Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R., Lindsay K., Bordenheimer H.C, Perrillo R.P., Treatment of chronic hepatitis C with recombinant α-interferon : a multicentre randomized controlled trial, *J. Hepatol.*, 1990, 11 (Suppl. 1), 31-35
5. Fattovich G., Giustina G., Favarato S., Ruol A., A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon, *J. Hepatol.*, 1996, 24, 38÷47
6. Guyer D.R., Tiedeman J., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Parke D., Kelley J., Interferon - associated retinopathy, *Arch. Ophtalmol.* 1993, 111, 350-356.
7. Habif D.V., Lipton R., Cantell K., Interferon crosses blood - cerebrospinal fluid barrier in monkeys, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1975, 149, 287-289.
8. Janssen H.L.A., Berk L., Vermeulen M., Schalm S.W., Seizures associated with low-dose alpha interferon. *Lancet* 1990, 336, 1580.
9. Kanda Y., Shigeno K., Kinoshita N., Nakao K., Yano M., Sudden hearing loss associated with interferon - *Lancet* 1994, 343, 1134-1135.
10. Kirkwood J.M, Ernstoff M.S., Davis C.A., Reiss M., Ferraresi R., Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancer, *Ann. Intern. Med.* 1985, 103, 32-36.
11. Shakil A.O., Di Besceglie A.M., Hoofnagle J.H., Seizures during alpha interferon therapy - *J. Hepatol.* 1996, 24, 48-51.
12. Verger P., De Mondreu J., Blais J., Crise comitiale au cours d'un traitement par interféron alpha pour une hépatite chronique virale C, *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1997, 21, 902.
13. Vial T., Bailly F., Descotes J., Trepo C., Effets secondaires de l'interféron alpha - *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996, 20, 462-489.

NOUTATE

STIMULAREA NERVULUI VAG IN TRATAMENTUL CRIZELOR EPILEPTICE

Epileptologii estimează că 50% din pacienţi obţin rezultate bune cu monoterapie, 15% cu adiţia unui al doilea medicament, 5% cu politerapie şi 30% nu au rezultate cu nici un medicament solicitându-se noi cercetări şi procedee terapeutice, fapte publicate de Vladimir Hachinski în 1998. Aceste constatări au determinat introducerea stimularii nervului vag ca metodă de tratament al epilepsiei refractare deoarece se consideră că epilepsia refractară nu are indicaţii obligatorii de tratament neurochirurgical. Generatorul de stimulare a nervului vag este implantat în suprafaţa stânga superioara a toracelui, iar stimulatorul nervului este ataşat în regiunea cervicală. Dispozitivul de stimulare al nervului vag permite pacientului să activeze aparatul atunci când percepe aura epileptogenă. Nu sunt efecte adverse. Rareori apare o iritaţie locală sau o răguşeală, tuse şi uşoare tulburări de deglutiţie care se reduc atunci când se scad parametrii stimulatorului. Mecanismul de acţiune nu este complet elucidat. S-a emis ipoteza creşterii metabolismului şi a vitezei de circulaţie a sângelui. O altă ipoteză susţine că stimularea fibrelor somato-senzoriale ale nervului ar putea produce o creştere a inhibiţiei creierului. Stimularea nervului vag nu afectează fibrele C nemielinizate care cauzează hipotensiune şi bradicardie. Eficacitatea unei baterii de stimulare a nervului vag este de 3-5 ani. Efectele acestei metode sunt descreşterea frecvenţelor crizelor cu 30-50% la pacienţii care au utilizat metoda 14 saptămâni şi până la 52% după 18 luni de tratament. După alţi cercetatori, Ricard S. Mclachlan, A. Siraben sunt necesare noi experimente spre a stabili definitiv eficacitatea acestui procedeu terapeutic în epilepsia refractară. (A. Siraben, *La Lettre d'un neurologue*, 1999, 2, 3)

Aurora Constantinescu

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

AL VI-LEA SIMPOZION AL NEUROLOGILOR CHIŞINĂU-IAŞI

Ca o continuitate a consfătuirilor neurologilor din Moldova, organizate alternativ la Iaşi şi Chişinău, cu participarea neurologilor şi neurochirurgilor din cele două teritorii, la 20 septembrie 1999 a avut loc la Chişinău a - VI-a manifestare de acest gen cu tema *Urgenţe nontraumatice în neurologie*.

Lucrările s-au desfăşurat pe şase secţiuni: afecţiunile vasculare cerebrale şi medulare, asistenţa bolnavilor epileptici, comele neurologice şi alte tulburări de conştienţă, fenomenul durerii în practica neurologică, determinări urgente în neuroinfecţii şi varia.

Colectivul de neurochirurgi şi de neurologi, în colaborare cu laboratorul de neuroradiodiagnostic al Spitalului nr.3 Iaşi a fost prezent cu următoarele lucrări:

- *Hemoragia subarahnoidiană primară: conduită diagnostică şi terapeutică"*, H. Aldea, Dana Turliuc, N. Ianovici, C. Clement, I. Mihailov;
- *Predictori ai prognosticului pe termen scurt în stroke. Semnificaţia edemului cerebral*: C. Chelemen, Gh. Pendefunda, Felicia Stefanache, N. Ianovici, C. Aldescu, V. Armaşu;
- *Diagnosticul tomografic precoce în AVC*, C. Clement, Gh. Pendefunda, I. Poeată;
- *Hematom intracerebral spontan şi evoluţie atipică de neoformaţie intracraniană*: L. Pendefunda;
- *Sindromul comatos în hematomul intracerebral primar: mecanisme etio-patogenice şi indicaţie chirurgicală*: I. Poeată, M. Rusu, N. Ianovici, R. Sorete-Arbore, F. Gramada, I. Strelţov, A. Bostan, Z. Faiyad, C. Aldescu , C. Clement;
- *Consideraţii diagnostice şi terapeutice în comele prin leziuni traumatice intracraniene multiple, compresive*: N. Ianovici, R. Sorete-Arbore, M. Rusu, B. Costăchescu, I. Poeată;
- *Mortalitate în coma neurologică*: Rodica Prodan, Felicia Stefanache, Georgeta Popa, Carmen Filip, D. Cuciureanu
- *Pierderile de conştienţă de scurtă durată*: Karmenina Reaboiu, Isabela Frunză;
- Variabilitatea sindromului algic în hernia de disc lombară pluridiscală: M. Rusu, I. Strelţov;
- *Posibilităţi de analgezie prin acupunctură-electroacupunctură în tratamentul nevralgiei esenţiale de trigemen*: Carmen Filip, Felicia Stefanache, Rodica Prodan, Carmen Badiu;
- *Nevralgia de trigemen*: Liliana Cucoş, L. Pendefunda, Oana Despina;
- *Alternative terapeutice în algiile vasculare ale feţii - Cluster Headache*: Felicia Stefanache, Rodica Prodan, D. Cuciureanu, C. Filip, C. Badiu;
- *Actualităţi în tratamentul algiilor neuropatice diabetice*: D. Cuciureanu, F. Stefanache, Rodica Prodan, Adina Cuciureanu;
- *Profilaxia accidentelor vasculare cerebrale ischemice*: Julieta Pendefunda, L. Pendefunda.

Au fost prezente lucări şi ale colectivului de neurologi de la Spitalul judeţean Bacău, Oneşti şi clinicile de neurologie din Bucureşti.

Discuţiile pe marginea acestor variate subiecte prezentate au generat concluzii privind patologia nontraumatică în neurologie, precizând criterii clinice clare, modalităţi rapide şi complexe de diagnostic şi principii de tratament adecvat.

Prof. dr. Felicia Ştefanache

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

ABDOMINAL PREGNANCY. CASE REPORT, REVIEW OF THE LITERATURE

M. Pricop, Cornelia Tomoşoiu, Mirela Feurdean, Cornelia Gafencu, Simona Muscă, S. Slătineanu*, C. Daniil**
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iasi, Romania
*IV[th] Department of Obstetrics and Gynecology
** Department of Radiology

ABDOMINAL PREGNANCY. CASE REPORT, REVIEW OF THE LITERATURE. (Abstract): Abdominal pregnancy (AP) is a rare form of ectopic pregnancy (EP). It is a medical emergency because of high maternal and fetal morbidity and mortality. Early diagnosis is essential. Surgery is indicated as soon as the diagnosis is made. We present a case with AP in the third trimester with malformed fetus and left ovarian tumour. The fetus has been extracted at 33 weeks gestational age; the placenta and the ovarian tumour have been removed five weeks later. Pathology showed corpus luteum with hemorrhage, serous cystadenoma, follicular cyst. The fetus died, the woman successfully recovered. **Key words**: ABDOMINAL PREGNANCY, OVARIAN TUMOUR.

INTRODUCTION

AP results from primary or secondary implantation of the zygote in the abdominal cavity. Almost all cases follow early rupture or abortion of a tubal pregnancy into the peritoneal cavity; rare cases resulted from rupture of the atresic horn of a bicornuate uterus or dehiscence of the cesarean scar. Primary AP is very rare.

Incidence is variable: 1/3260 - 1/25000 live births, $<1\%$ of EP. The following factors are associated with increased incidence: increased prevalence of EP in a given population, endometriosis, assisted reproduction (GIFT, ZIFT), induced abortion techniques, better and earlier diagnostic techniques (1).

CASE REPORT

On June 28, 1999 a 38 year old nullipara was admitted in our department with a 28 weeks AP. She had no suggestive symptoms; diagnosis has been made by occasional echography at the first obstetrical examination during this pregnancy; she had two spontaneous abortions in the past and never had PID and IUD.

The abdomen was increased in size in the subombilical region; deep palpation identified in the right flank a rounded, firm tumour (suggestive for the fetal head) and in the left flank and iliac fosa another tumour less precisely defined, approximately 15/15 cm, softer, nontender, and less mobile (probably the uterus). Vaginal exam showed no particularities, bimanual exam identified the fetal head and the uterus, as previously described. Fetal heart sounds were audible on the paraombilical left side.

Echography showed an empty uterus increased in size (12/15 cm) displaced anteriorly and to the right; on its left side and posteriorly the fetus was identified, but fetal legs could not be seen and laparoschisis was suspected. There was no amniotic sac or fluid. On the left side and adherent to the uterus, there was a tumour (10/14 cm) with non-homogenous structure, probably of ovarian origin. Placental position couldn't be precisely defined (photos 1, 2, 3, 4). Because

Photo 1. Ultrasonography: The uterus is displaced anterolaterally ba the fetal body which is situated posteriorly to the vesical wall. No amnionic fluid. Fetal skeleton is visible

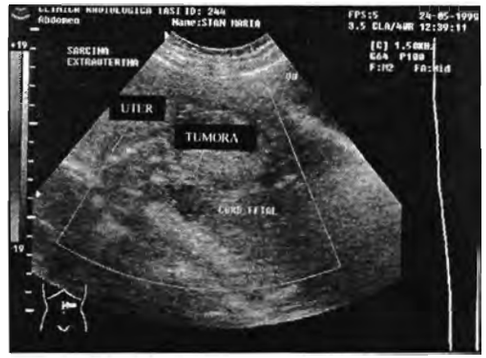

Photo 2. Ultrasonography: The tumor was laterouterine situated, compressing the fetal thorax

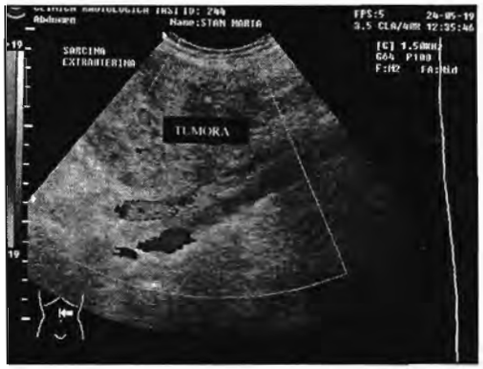

Photo 3. Ultrasonography, color Doppler flow: The laterouterine tumor with visible neoformation vessels

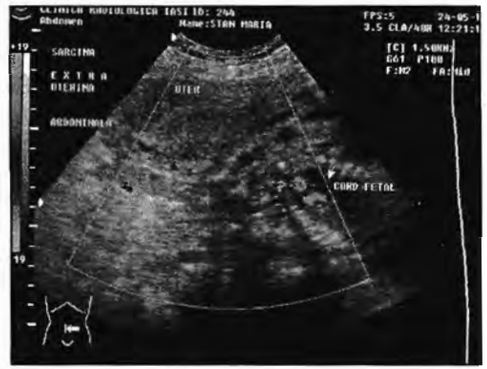

Photo 4. Ultrasonography, color Doppler flow: The uterus is displaced anterolaterally; the fetal cord activity is visible

fetal malformation were not certain and the woman wanted very much the child, surgery was postponed until fetal pulmonary maturation; the mother received betametasone in three doses, each of 80 mg i.m. at 12 hours interval, 3 days before surgery.

Surgery was performed at 33 weeks of amenorrhea: a female fetus of 1300 g was extracted; it had malpositions of inferior members and arthrogryposis, the superior left member was plurimalformed (photo 6). It had some spontaneous grasping breaths and died in the next 30 minutes despite reanimation. (Pathology: no macroscopic malformations of the viscera; death was probably due to the pulmonary hypoplasia). The uterus was enlarged (10/12 cm); there was a left ovarian tumour with irregular surface and non-homogenous structure. The placenta was implanted on the small intestine and the posterior uterine wall, adherent to the superior and posterior side of the ovarian tumour (photo 5). The attempts to locate the site of the placental attachment at the ovarian tumour resulted in a massive hemorrhage. Hemostasis required prolonged

Photo 5. Intraoperative immage showing the uterus (arrow) and the placenta adherrent to the posterior wall of the uterus

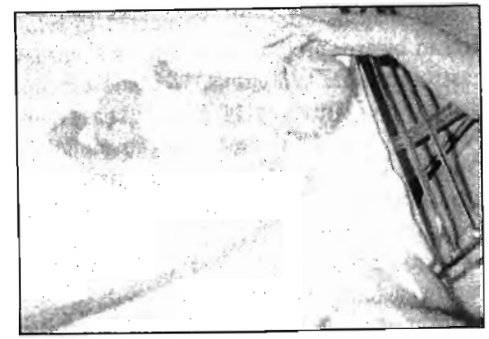

Photo 6. The newborn

compression with 5 bands of gauze exteriorised through the abdominal wound. The placenta was left in situ and the abdomen largely drained.

Postoperatively hemorrhage continued but slowly decreased in the next week. The pacient received prophylactic antibiotherapy (cephotaxim 4g/day, gentamicin 160 mg/day, metronidazole 2 g/day), blood and plasma, electrolites and heparin to prevent deep venous thrombosis, methotrexate 5 doses of 5 mg i.v. each one, each dose at 24 hours interval (beginning with the 4th postoperative day). At the end of the first week she developed right basal pneumonia but she rapidly recovered with antibiotics and physical therapy.

Evolution was favorable, the gauze bands were removed the 7th day, the drains were extracted the 12th day. She went home the 15th day postoperatively.

Involution of the placenta was monitored echographically: at 28 days postoperatively no placenta was identified; in the left iliac fosa there was a solid tumour (12/14 cm) with thick capsula, intensely vascularized that displaced the uterus anteriorly. On the 30th day the left adnexa and the adherent fragments of placenta were removed; hemorrhage was average; the abdomen was drained with a gauze band and a rubber drain. Postoperative evolution was favorable. The drains were removed the 7th day postoperatively and she went home the 9th day. Pathology showed the left ovary with corpus luteum and hemorrhage within it and serous cystadenoma.

After two months she came back for check up; she had no accuses; bimanual exam showed the uterus with normal dimensions, strongly displaced anteriorly by a pelvic solid tumour (10/10 cm) with regular surface, firm and painless, adherent to the posterior wall of the uterus. Echography showed the tumour with mixed structure and left uretero-hydronephrosis (pelvic ureteral compression); the tumour was interpreted for uninvoluted placenta. Attitude was expectancy. She was asked to come for a new check up after six months but she didn't.

DISCUSSION

AP is a rare form of EP. Maternal morbidity and mortality are high (0-13 %), due to hemorrhage and infection. Fetal mortality varies largely (8-95%) and is due to stillbirth, hypotrophy, prematurity, compressive pulmonary hypoplasia, congenital malformations (50%) (3). Placentation may involve any of the intra or retroperitoneal organs. Primary peritoneal implantation is very rare; diagnosis is made on Studdiford's criteria (1).

AP may be clinically suspected in relation to bizarre pregnancy symptoms (unusual gastrointestinal symptoms, fetal movements that are very marked or painful, easy palpation of the fetal parts or movements). Diagnosis is confirmed paraclinically: ultrasonography, MRI (most accurate and specific technique), CT, X-ray with a probe or a radioopaque material in the uterus, serum a-fetoprotein (if increased in the maternal serum but normal in the amniotic fluid it is correlated with extensive placental implantation on the digestive tube).

Treatment depends on the moment of the diagnosis:

- any gestational age: emergency surgery if hemorrhage;
- if no clinical emergency:
  - **first trimester**: NaCl instilation in the gestational sac under echographic control; methotrexate, RU 486, total excision by classic or laparoscopic surgery;
  - **second trimester**: surgery as soon as diagnosis is made;
  - **third trimester**: surgery; if the fetus is alive and not malformed one may wait for its pulmonary maturation (intensively supervising the mother). Removal of the placenta may precipitate massive hemorrhage due to the lack of constriction of hypertrophied open blood vessels after placental separation; therefore, in most cases it is left in situ and its involution monitored by ultrasound and serum bHCG levels, but also MRI, selective angiography (2); this carries the risk for infection (prophylactically postoperative antibiotics are required), adhesions, intestinal obstruction, hemorrhage, wound dehiscence.

To control hemorrhage, selective embolisation of the placental bleeding sites may be used (reversible - Gelfoam; irreversible - microspheres, wool). In most cases placenta involutes and is resorbed in a variable interval.

The use of methotrexate is controversial: accelerating placental destruction necrotic tissue will accumulate, therefore increasing the infectious risk; most authors don't accept it.

CONCLUSIONS

AP is a rare obstetrical condition but a real challenge because of great risk for maternal massive bleeding and infection. AP seldom arrives at term and the fetus is not viable in most cases. Surgery is indicated as soon as the diagnosis has been established and the appropriate preoperative steps have been completed. Removal of the placenta always carries the risk for hemorrhage, hence it should be left in situ. Methotrexate may be successfully used to accelerate placental destruction. With proper medical care maternal morbidity and mortality may be low.

REFERENCES

1. Cunningham F.G. *et al.*, Williams' Obstetrics 19th Edition, *Prentice Hall International Inc.*, 1993, 710-713.
2. Yao M., Tulandi T., Surgical and medical management of tubal and nontubal ectopic pregnancies, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1998, 10 (5), 371-4.
3. Stevens C.A., Malformations and deformations in abdominal pregnancy, *Am. J. Med. Genet.*, 1993, 47 (8), 1189-95.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

ASOCIEREA ÎNTRE FACOMATOZE NEUROCRISTOPATICE ŞI NEOPLAZII ÎN PATOLOGIA COPILULUI EXPERIENŢA CLINICII PEDIATRIE IV

O. Brumariu*, Ingrid Miron*, Mihaela Munteanu*, G. Enache*, Gh. Stan*, C. Mihailiuc*, V. Dimov, G. Dumitrescu***, Cristina Rusu*****, D. Mihăilă******

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

* Clinica Pediatrie IV, Spitalul de Copii „Sf. Maria" Iaşi

** Clinica Neurochirurgie I, Spitalul de Neurologie şi Neurochirurgie Iaşi

*** Serviciul de Anatomie Patologică, Spitalul de Neurologie şi Neurochirurgie Iaşi

**** Serviciul de Anatomie Patologică, Spitalul de Copii „Sf. Maria" Iaşi

***** Disciplina de Genetică Clinică

ASSOCIATION BETWEEN FACOMATOSIS AND NEOPLASIA IN CHILDREN'S PATHOLOGY - IV-TH PEDIATRIC CLINIC'S EXPERIENCE (Abstract) The risk to developping a neoplasm is increased when associated to a patient facomatosis (Recklinghausen neurofibromatosis, Bourneville's tuberous sclerosis). We analysed 6 cases with farcomatosis and tumours, admitted in the Department of Oncopediatry, between 1993-1998; five of these children had neurofibromatosis and one Bourneville is disease. The associated tumours were hematologic malignancies (juvenile myeloid chronic leukemia) and solid tumors (rhabdomyosarcoma, hepatic carcinoma, CNS tumour, NHL optic glioma). The diagnosis was confirmed by microscopic examination of the bioptic material in all cases. Tumoral staging was performed by clinics, biology and imagistic investigations. All cases had extensive and agresive tumours at the moment of diagnosis, We noticed a poor response and an early replase after chemotherapy. A special follow-up and a different management has to be established for the patients with facomatosis, in order to have a good oncological profilaxy. **Key words**: FACOMATOSIS, NEOPLASMS, CHILDREN.

INTRODUCERE

Neuroectodermozele sunt boli datorate unor tulburări ale procesului de proliferare a celulelor cerebrale (12) - neuroni şi celule gliale - şi, de asemenea, unor anomalii ale proliferării celulelor crestei neurale, de unde denumirea de „neurocristopatii" (3). Acestea sunt:

1. Neurofibromatoza tip I (boala von Recklinghausen);
2. Neurofibromatoza tip II;
3. Poliadenomatozele endocrine;
4. Melanoza neurocutanată;
5. Nevul Ota;
6. Scleroza tuberoasă Bourneville;
7. Angiomatoza Sturge-Weber-Krabbe;
8. Boala von Hippel-Lindau.

Boala von Recklinghausen (neurofibromatoza I) (NF I) este cea mai frecventă neurocristopatie, frecvenţa ei fiind estimată la 1:3000-4000 de nasteri. Transmiterea sa se face, în circa 70% din cazuri, autosomal-dominant, dar severitatea expresiei fenotipice este foarte variabilă, de la forme subclinice la forme deosebit de grave. (6) Penetranţa genei dominante mutante-NF1, localizate pe braţul lung al cromozomului 17g (11), este înaltă, apropiată de 100%. Această genă codifică neurofibromina, (8) o proteină ce pare a avea activitate stimulatoare asupra GTPazei, şi care, în condiţii normale, ar putea avea proprietăţi inhibitorii tumorale prin reglarea negativă a proto-oncogenei p21ras (17). Restul cazurilor pot fi sporadice, prin mutaţii noi.

Principalele manifestări clinice sunt neurofibroamele periferice şi leziunile cutanate maculare caracteristice, *café-au-lait*. Alte

leziuni cutanate sunt reprezentate de fibroma molluscum, macule hipopigmentate, plăci şi placarde de hiperpigmentare şi angioame. Maladia mai poate asocia alte tumori - ale sistemului nervos central (glioame optice, glioblastoame, meningioame) şi, uneori, feocromocitom. In afara acestor tulburări, în unele cazuri se observă noduli Lisch - hamartoame melanocitare ale irisului, macrocefalie fără hidrocefalie, stenoza apeductului sylvian (cu hidrocefalie obstructivă), convulsii şi grade variate de întârziere mintală. La pacienţii cu NF I se observă, mult mai frecvent decât în populaţia generală, apariţia de tumori variate - leucemii, tumora Wilms, neuroblastom, sindrom de neoplazie endocrina multiplă (14, 15). Cele *mai frecvente malignităţi în NF I sunt* neurofibrosarcoamele şi tumorile embrionare. (13) Criteriile diagnostice pentru NF I sunt (11):

- 6 sau mai multe macule *café-au-lait*, cu diametrul mai mare de 5 mm - la pacienţi în prepubertate - şi mai mare de 15 mm - la pacienţi în postpubertate;
- 2 sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform;
- gliom de cale optică;
- 2 sau mai multi noduli Lisch;
- leziuni lentiginoase în regiunile axilară sau inghinală;
- leziune osoasă distinctă;
- rudă de gradul I (părinte, frate sau copil) care îndeplineşte criteriile de mai sus.

Pentru diagnostic sunt necesare cel puţin două criterii diagnostice.

Scleroza tuberoasă Bourneville este o neurocristopatie rară, cu o frecvenţa estimată la 1 : 10000 de naşteri. Transmiterea sa se face autosomal-dominant, penetranţa genetică fiind de circa 80%. Exprcsia fenotipică a bolii este foarte variabilă.

Manifestările clinice esenţiale sunt leziunile cutanate (pete acromice, adenoame sebacee, fibroame cutanate), cele oculare (facom retinian, malformaţii oculare, noduli cristalinieni) şi manifestarile neuropsihice (crize epileptice sub forma sindroamelor West sau Lennox-Gastaut, cu retard intelectual, tumori cerebrale de diverse tipuri) (4, 7, 10).

În cele ce urmează, prezentăm o serie de pacienţi de vârstă pediatrică diagnosticaţi cu facomatoze în cadrul Clinicii Pediatrie IV, în perioada 1994-1999. Particularitatea cazurilor este asocierea tulburării de dezvoltare neuroecto-mezodermică cu dezvoltarea, relativ precoce, de tumori maligne sau cu potenţial funcţional malign.

MATERIAL ŞI METODĂ

Cazul 1

Băiatul C.A., de 4 ani şi 6 luni, din mediu urban, *se internează cu un istoric de* circa 1 an de repetate infecţii acute de căi aeriene superioare, cu scăderea activităţii fizice şi diminuarea tonusului psihic, precum şi pentru deformarea toracelui.

Obiectiv - 106 cm/15 kg; stare generală alterată; paloare; numeroase pete hiperpigmentare, de diferite dimensiuni pe torace, abdomen, membre; hemoragii gingivale; poliadenopatie generalizată; amigdale hipertrofice; stern carenat; torace evazat la baze; dispnee; tuse productivă; suflu sistolic apical gr.II/VI; diaree (4-5 scaune/zi); splenomegalie gr. IV; hepatomegalie la 5 cm, nedureroasă.

Paraclinic, prezintă hiperleucocitoză (GA - 55224 / 42700 / 23300 / 17500 / 5600 / 41200 / 20100 / 42000 / 36100 / 11200 / 20800) cu formula leucocitară tipică pentru leucemia mielocitară cronică (F.L. : promielo 2% / 10%; mielo N 3% / 3%; meta N 23 % / 4%; PN 39% / 56%; M 19% / 20%; L 14% / 7%;), cu valori scăzute ale hemoglobinei (Hb - 4,3 / 7,38 / 10,66 / 8,06 / 8,62 / 6,37 / 6,00 / 3,00 / 6,59 / 6,00 / 5,25 / 5,31) şi trombocitopenie (Tr - 18000 / 35000 / 14000 / 14000 / 14000 / 9000 / 6000 / 5000 / 13000 / 13000 / 11000). Frotiul

din punctatul medular arată eritropoieză macrocitară, cu inhibiţie de maturaţie, inele Cabot şi cariolize defectuoase; granulopoieza eficientă maturativ; infiltrare monocitară (39%) - *monocite mature*, cu numeroase vacuole; scor FAL - 1 (foarte scăzut). Medulograma indică: mieloblast - 3; promielocit - 8; mielocit N - 12; mielocit E - 1; meta N - 22; nesegmentate - 12; PN - 41 / E - 1 / L - 18 / M - 23 / Pl - 1; Eritroblaşti - 124 (hipocromi); raport G/E - 100/124 - 0,8.

Explorarea metabolismului calcic demonstrează valori de CaT - 8,2 mg/l si CaI - 3,8 mg/l, iar pentru fosfataza alcalină - 19,3/32,6 u.i. Radiografia de pumn demonstrează: întârziere în maturaţia osoasă (vârsta osoasă corespunzatoare vârstei de 1 an).

Ecografia abdominală obiectivează ficat mult mărit de volum; densitate hepatică crescută; splina omogenă, hiperreflectogenă, cu dimensiuni sporite (121/69 mm).

Atitudinea terapeutică (7) a constat în terapie de reanimare hematologică şi cure de citostatice pentru acest tip de malignitate, dificil suportate din punct de vedere al toxicităţii hematologice.

Evoluţia a fost în 6 luni defavorabilă, leucemia fiind rezistentă la terapia convenţională. (20, 2)

Cazul 2

Băiatul E.I. de 7 ani din mediul rural, se internează pentru cefalee, exoftalmie, scăderea acuităţii vizuale, formaţiune tumorală orbitară dreaptă.

La examenul obiectiv sunt remarcate multiple pete *café au lait*, de dimensiuni variate şi valori somatometrice normale. Se decelează existenţa unei surori ce prezintă lentiginoză periorală cu diagnostic de sindrom Peutz-Jeghers.

Diagnosticarea rabdomiosarcomului embrionar orbitar cu extensie parameningeană s-a făcut prin examen anatomopatologic, ecografie oculară, CT cerebral.

Se practică 2 cure preoperator, cu ablaţia ulterioară, parţială a tumorii; se continuă cu încă 6 cure chimioterapie şi radioterapie locală. Recidiva locală precoce a necesitat exenteraţia orbitei şi ablaţia parţială a tumorii într-o nouă intervenţie chirurgicală, accesul la porţiunea parameningeană a tumorii fiind bilateral.

Evoluţia, în continuare, a fost nefavorabilă, cu instalarea unui tablou septicemic şi alterarea gravă a stării generale în decurs de 3 ani de evoluţie.

Cazul 3

Fată M.A.P., de 14 ani, din mediu urban, prezintă, de la 3 ani, cefalee, scăderea progresivă a acuităţii vizuale, la care se adaugă, în ultimul timp, ameţeli, iritabilitate. Mama sa prezintă numeroase neurofibroame cutanate şi lentiginoză axilară.

La examenul obiectiv - 153 cm / 54 kg; paloare; numeroase pete pigmentare diseminate pe trunchi şi membre; neurofibrom submamar stâng de 3,0/1,5 cm; unghii distrofice, hipoplazice; polimicroadenopatie cervicală bilaterală; acuitate vizuală diminuată.

Examenul oftalmologic precizează: AV: OD - 1 m.n.d., OS - 0,5 m.n.d.; OD deviat. Strabism divergent -10 / -12 grade, OS fixator (secundar - divergent -10 grade); fund de ochi: AO: Papilă plană, albă, corect conturată, vase de aspect normal, atrofie optică; câmp vizual: modificat OD.

Examenul CT sugerează existenţa unei formaţiuni tumorale chiasmatice.

Se intervine chirurgical şi se practică ablaţia parţială a tumorii prin volet osteoplastic (5, 9) fronto-temporal drept, cu evoluţie postoperatorie imediată favorabilă.

Examenul anatomopatologic al tumorii arată: tumoră ce înglobează nervul optic, constituită din astrocite cu nucleu alungit, cu numeroase prelungiri fibroase; sunt prezente numeroase fibre Rosenthal (procese citoplasmatice astrocitare degenerate); unele vase *intratumorale* prezintă uşoară hipertrofie

endotelială (nu are semnificaţie de malignitate crescută); diagnostic: astrocitom pilocitic de nerv optic (grad I – aşa-zis benign, respectiv cu recidivă după zeci de ani sau deloc).

La 3 luni de la operaţie, examenul CT cu substanţa de contrast relevă: leziune neoformativă situată parţial în şaua turcească şi cu dezvoltare craniană, mediană, cu priza de contrast moderată, relativ omogenă, fără efect de masă semnificativ asupra structurilor de vecinatate. Datorită disfuncţiei vizuale accentuate, copilul este scos din procesul de învaţământ normal; actualmente, revine trimestrial la control.

Cazul 4

Băiatul C.A., de 5 ani, din mediu rural, prezintă de la naştere numeroase macule cutanate hiper- si hipopigmentate, iar în mica copilărie – numeroase infecţii acute de căi aeriene superioare şi episoade de convulsii, febrile şi afebrile.

La examenul obiectiv – 107 cm / 16 kg; numeroase macule hiper- şi hipopigmentate dispuse pe faţa posterioară a toracelui şi pe membrele inferioare cu dimensiuni de 1--7 cm; F.C. – 120 / min; suflu sistolic gr. III/VI parasternal stâng; examen neurologic: sindrom bipiramidal, cu retard global în dezvoltarea motorie şi mentală; tulburări de comportament; examen psihologic: copil deficient; Q.D. – 50% (Gesell).

Ecocardiografic – prolaps telesistolic de valvă mitrală posterioară. Examenul CT demonstrează: malformaţie inter- şi, probabil, intraventricul lateral, structura cu aspect meningiomatos şi hidrocefalie consecutivă, mai evidentă pe stânga, iar administrarea de substanţă de contrast precizează: tumora gigantă de ventricul III, cu invadarea ventriculilor laterali, cu blocarea găurilor Monro bilateral şi hidrocefalie obstructivă triventriculară. Radiografiile efectuate au specificat: radiografia de mâini şi picioare bilateral: vârsta osoasă corespunzătoare vârstei de 4 ani; la nivelul mâinii – zone pseudochistice în regiunea diafizo-epifizară la nivelul falangelor degetelor II – III pe dreapta şi II, III şi V pe stânga; falanga distală a policelui cu vârful ascuţit; la nivelul piciorului – zone pseudochistice la nivelul metatarsianului I şi al falangei proximale bilateral; radiografia de bazin: zone de osteocondensare stelară la nivelul aripilor iliace bilateral.

Se intervine chirurgical şi se practică drenaj ventriculo-cisternal bilateral tip Torkildsen.

Evoluţia este nefavorabilă, cu alterarea precoce a stării generale şi deces.

Examenul anatomopatologic arată: tumora relativ delimitată de ţesutul cerebral din jur, moderat celularizata, alcatuită din astrocite fibrilare, pe fondul cărora sunt prezente relativ numeroase celule tumorale (5-10 / câmp de putere mică), de dimensiuni mari, cu citoplasma abundentă şi cu numeroşi nuclei dispuşi periferic, uneori veziculoşi, cu nucleoli vizibili, alteori hipercromi; sunt prezenţi şi nuclei mai mari, hipercromi, neregulaţi, cu puţină citoplasmă în jur, slab delimitată; vasele sanguine nu prezintă modificări de malignitate, dar este evidentă staza sanguină marcată, cu prezenţa de elemente leucocitare intraluminale, uneori peretele vascular prezintă degenerari hialine; relativ multe arii de hemoragie recentă, dar cu întindere redusă. Diagnostic: astrocitom anaplazic.

Cazul 5

Băiatul M.D., de 6 ani, din mediu urban, prezintă de 2 luni tuse, dispnee.

Obiectiv - 108 cm / 25 kg; numeroase pete *café au lait* pe faţa anterioară a toracelui si abdomenului; numeroase macule lentiginoase în regiunea axilară dreaptă; circulaţie venoasă colaterală la nivelul hemitoracelui drept; torace globulos; raluri bronşice bilateral; examen oftalmologic: mobilizări pigmentare cu diametrul de 1-3 mm, noduli Lisch. Sora sa, în vârstă de 10 ani, prezintă, şi ea, numeroase pete *café au lait*.

Radiografia toracică a ridicat suspiciunea de debut mediastinal al unui limfom malign nonhodgkinian.

Biopsia formaţiunilor toracice executată în serviciul de chirurgie infantilă ne-a condus la examinarea anatomo-patologică a formaţiunii, rezultatul fiind de limfom malign nonhodgkinian cu celule medii (15-20 microni), probabil al zonei T (limfom limfoblastic).

Tratamentul a constat în chimioterapie (3 cure) de tip CHOP, după care s-a remarcat un răspuns pozitiv al acestui limfom aflat în stadiul doi.

Se află în continuare în protocol de chimioterapie şi supraveghere pe termen lung şi scurt a efectelor acesteia.

Cazul 6

Băiat M.V., 6 ani, internat în iunie 1995 pentru: stare generală influenţată, astenie, scădere ponderală (6 kg în 2 luni), anorexie, durere în hipocondru drept.

AHC: soră decedată la vârsta de 9 ani cu diagnostic: astrocitom cerebral, care prezenta pe corp pete café-au-lait numeroase, cu diamensiuni >5mm şi pistrui axilari.

Anamneză: astenie, anorexie, scădere ponderală progresivă debutate în urmă cu 2 luni; în urmă cu o lună – amigdalectomie complicată cu hemoragie masivă.

Obiectiv: tegumente palide, pete *café-au-lait* >5mm dispuse pe întreaga suprafaţă corporală, ţesut celular subcutanat slab reprezentat, micropoliadenopatie laterocervicală ganglioni cu diam. 0,5 mm, mobili, nedureroşi, abdomen mărit de volum, ficat la 5 cm sub rebord de consistenţă dură, dureros la palpare, splenomegalie gr. I, circulaţie colaterală toraco-abdominală pronunţată.

Paraclinic: Hb-6,15g%, GA-14400/mmc, Tr-270000/mmc, PN-49%, Lf-37%, M-12%, E-2%, VEM-78, HEM-20ug, CHEM-25%, PT-63,4g‰, A-24,6g‰, α1-4,6g‰, α2--13,1g‰, β-10,1g‰, γ-10,9g‰, TGP-17ui, Timol-2,83UML, a fetoproteina – absent.

Echo hepatică relevă: hepatomegalie multinodulară, bilobară, cu macronoduli diametrul 1-5 cm, reflectogeni, conglomeraţi, cu zone de necroză centrală.

Tratament: transfuzie cu sânge izogrup izo Rh, perfuzie cu soluţie glucozată, electroliţi, hidrolizat proteic, arginină, opiacee pentru terapia durerii, laparotomie şi biopsie tumorală.

Ex. anatomo-patologic: identifică colangiocarcinom cu arii de necroză - numărul macronodulilor tumorali şi distribuţia lor în ambii lobi hepatici face imposibilă conduita terapeutică chirurgicală indicată în acest tip de tumoră.

Diagnosticul pozitiv a fost de:

1. Colangiocarcinom hepatic
2. Neurofibromatoză 1

Evoluţia: a fost nefavorabilă, cu alterarea stării generale şi creşterea dimensiunilor hepatice, apariţia gingivoragiilor, refuzul alimentaţiei.

DISCUŢII

Diagnosticul facomatozelor se bazează încă, în mare parte, pe criterii clinice (11, 12, 18). Este cunoscut faptul ca NF I creşte posibilitatea de aparităţie a anumitor cancere (14). Riscul de dezvoltare a unei tumori maligne este, pe parcursul întregii vieţi, de circa 5% (6). Recunoscut ca atare şi inclus printre criteriile de diagnostic ale bolii, gliomul de cale optică este cea mai caracteristică tumoră a bolii von Recklinghausen (5, 15). Cele mai frecvente tipuri histologice sunt astrocitoamele maligne şi cele de grad scăzut. De asemenea, deşi mai rare, tumora Wilms, neuroblastomul şi rabdomiosarcomul apar cu frecvenţă mai mare decât la populaţia generală. Incidenţa leucemiilor, în special a celor mielo-monocitare, este crescută semnificativ prin asocierea NF I (6, 7, 13, 20).

Cazul 1 a prezentat forma juvenilă a leucemiei mielocitare cronice. Asocierea leziunilor osoase, asemănătoare unui rahitism vitaminorezistent, a mai fost raportată în legatură cu neurofibromatoza, încă din 1954 (Swann, citat de 2). Balsan şi Garabedian (1977) au supravegheat un astfel de caz timp de 13 ani, observând evoluţia extrem de capricioasă,

cu numeroase recăderi şi cu rezistenţă la toate formele de vitamina D. Patogenia leziunilor osoase nu este elucidată (2). Au mai fost raportate o varietate de alte leziuni osoase: osteocondensări şi rarefacţii osoase, pseudoartroze, malformaţii rahidiene (3).

Cazul 2 a fost cel al unui rabdomiosarcom orbitar parameningian drept, de tip embrionar, rezistent la chimioterapie. Tumora a prezentat, iniţial, remisiune, apoi, însă, s-a manifestat un efect „în armonică", de tip reşută urmată de remisiune parţială şi progresie a bolii, în ciuda chimioterapiei, extrem de agresive cuprinzând citostatice din seria: Vincristină, Ciclofosfamidă, Adriamicină, Lyovac, Ifosfamidă.

Gliomul de nerv optic din cazul 3 a fost o tumoră neextirpabilă în totalitate, cu remarcabil potenţial de invalidare funcţională vizuală. Creşterea tumorală progresivă a impus rezecţia repetată, iar radioterapia nu a demonstrat beneficii postoperatorii. Gliomul de cale optică este una din trăsăturile caracteristice ale bolii von Recklinghausen şi cea mai frecventă determinare neurologică a sa, apărând în 15-20% din cazuri (1, 15).

Cazul 4 a manifestat o evoluţie rapidă a unei tumori agresive, cu debut precoce. Decesul s-a produs intraoperator, relevând terenul deficient grav pe care s-a dezvoltat tumora malignă. Deşi sclerozei tuberoase îi sunt caracteristice maculele acromice, o asociere de leziuni hipo- si hiperpigmentate nu poate infirma diagnosticul. Este remarcabilă absenţa adenoamelor sebacee - leziuni patognomonice pentru acest tip de facomatoză. Asocierea prolapsului de valvă mitrală se integrează în tabloul clinic al sclerozei tuberoase, numeroase alte manifestări cardiovasculare fiind semnalate anterior (malformaţii cardiace congenitale, anevrisme aortice, rabdomioame subpericardice) (3). Sindromul epileptic manifest nu a întrunit caracteristici clinice particulare, însă s-a soldat cu dezvoltare motorie şi intelectuală deficitară, evidenţiate neurologic si psihologic.

Cazul 5 a arătat o asociere neurofibromatoza-limfomul malign non-Hodgkinian. Debutul a fost relativ precoce după declanşarea modificărilor oncopatice şi copilul s-a prezentat la spital în urma unei severe disfuncţii respiratorii prin adenopatie mediastinală.

Prezentarea rapidă a copilului în serviciul nostru a condus la surprinderea tumorii într-un stadiu inferior de evoluţie şi posibilitatea terapiei precoce (atât a urgenţei medicale a sindromului de compresiune, cât şi a limfomului). După 3 cure de chimioterapie, tumora a avut o remisiune de peste 80%. Se afla în protocolul terapiei limfoamelor în continuare, înregistrându-se puţine reacţii secundare post citostatice.

În general, vârsta de debut a fost sub 6 ani. Acest fapt orientează spre observarea unei oncogeneze maligne relativ precoce în facomatoze. Reputate ca având un mare potenţial blastomatos, cazurile de facomatoze prezentate s-au remarcat prin forme de tumori aflate, în general, în stadii avansate.

Diagnosticul de NF a fost făcut în spital în toate cazurile şi, evident, tardiv. Importanţa examenului obiectiv sistematic, cu evidenţierea tuturor elementelor patologice, care nu pot fi trecute sub marca „normalităţii" şi a inocuităţii, trebuie, încă o dată, subliniată.

Odată ivit un caz de NF într-o familie, supravegherea (19) acesteia este o necesitate, dat fiind riscul crescut de apariţie a unei afecţiuni maligne. În prezent nu este stabilită nici un fel de corelaţie între genotip şi fenotipul bolii, ceea ce face ca riscul de cancer să nu poată fi evaluat în concordanţă cu modul de exprimare al bolii (10).

CONCLUZII

1. Patologia facomatozelor reprezintă un factor de risc accentuat pentru asocierea unor tumori benigne, dar în special maligne.
2. În perioada luată în studiu, toate cazurile de NF diagnosticate au prezentat asocieri cu tumori maligne.

3. Formele clinico-patologice de tumori asociate la cazurile raportate au demonstrat intensa agresivitate şi lipsa de răspuns la terapie, cu excepţia cazului cu LMNH toracic - de unde necesitatea depistării precoce prin metode de screening tumoral a acestor cazuri.
4. Diagnosticarea precoce a facomatozelor şi supravegherea adecvată, atât a cazurilor diagnosticate cu NF, cât şi a familiilor acestora, constituie un mijloc profilactic eficient de prelungire a speranţei lor de viaţă.

BIBLIOGARFIE

1. Adams R.D., Victor M., Principles of Neurology. *Fifth Ed., McGraw Hill Inc.*, 1993, 93-102.
2. Balsan S., Garabedian M., Rachitismes vitamino-resistents. *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, Pediatrie, 1977, A30, 3, 4003-4008.
3. Beylot Cl., Doutre M.-S., Bioulac P., Phacomatoses neurocristopatiques. *Encycl. Med. Chir.*, Paris, Dérmatologie, 1981, A10, 2, 12720.
4. Brzowski A.E., Bazan C. III, Mumma J.V. *et al.*, Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis. *Neurology*, 1992, 42, 679-681.
5. Choux M., Lena G., Tumeurs cerebrales chez l'enfant, *Encycl. Med. Chir.*, Paris, Pediatrie, 1980, A10, 9, 4092.
6. Gutmann D.H., Aylsworth A., Carey J.C. *et al.*, The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2, *JAMA*, 1997, 278(1), 51-57.
7. Gutmann D.H., Gurney J.G., Shannon K.M., Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1 and juvenile chronic myeloid leukemia. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132, 1390-1391.
8. Heim R.A., Silverman L.M., Farber R.A. *et al.*, Screening for truncated NF1 proteins. *Nat Genet.*, 1994, 8, 218-219.
9. Hoffman H.J., Humphreys R.P., Drake J.M. *et al.*, Optic pathway/hypothalamic gliomas: a dilemma in management. *Pediatr. Neurosurg.*, 1993, 19, 186-195.
10. Ligneau B., Freyer G., Giraud s *et al.*, Neurosarcome associé à une neurofibromatose de type 1. A propos d'un cas et revue de la litterature. *Presse. Med.*, 1997, 26(10), 458-463.
11. NIH Conf Consensus. Neurofibromatosis Nat Inst Health Consensus Dev Conf Consensus Statements. *Neurofibromatosis*, 1988, 1, 172-178.
12. Riccardi V.M., Neurofibromatosis: past, present, and future. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1283-1285.
13. Shannon K.M., Watterson J., Johnson P. *et al.*, Monosomy 7 myeloproliferative disease in children with neurofibromatosis type 1: epidemiology and molecular analysis, Blood 1992, 79, 1311-1318.
14. Sorensen S.A., Mulvihill J.J., Nielsen A., Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis: survival and malignant neoplasms. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1010-1015.
15. Swaiman K.F., Pediatric Neurology - Principles and Practice. Second Ed. Mosby-Year Book, Inc., 1994, 973-975.
16. Takeuchi H., Kabuto M., Sato K. *et al.*, Chiasmal gliomas with spontaneous regression: proliferation and apoptosis. *Child's Nerv. Syst.*, 1997, 13, 229-333.
17. Vidaud D., Genetique moleculaire de la neurofibromatose de type I. *Arch. Pédiatr.* 1995, 10 (suppl.1), 580-581.
18. Zeller J., Hovnanina A., La maladie de von Recklinghausen, Ann. Dérmato. Vénéreol., 1992, 119, 405-410.
19. Zeller J., La surveillance d'une neurofibromatose. *Rev. Prat. - Med. Gen.* 1994, 8(256), 37-44.
20. Zvulunov A., Barak Y., Metzker A., Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia: world statistical analysis. *Arch. Dermatol.*, 1995, 131, 904-8.

NOUTĂŢI

MALFORMAŢIA CONGENITALĂ CHISTICĂ ADENOMATOIDĂ A PLĂMÂNULUI (CCAM)

CCAM este o leziune congenital rară iar, patogeneza sa nu este încă bine definită. În general este acceptată ideea că diferite tipuri de CCAM îşi au originea la diverse niveluri ale arborelui traheobronşic. Pentru a defini patogeneza CCAM, autorii au evaluat compoziţia celulară a diferitelor tipuri de CCAM prin coloraţii imunohistochimice.Au fost analizate 22 cazuri (17 de tip 1, 2 de tip 2, 1 de tip 3 şi 2 de tip 4) prin tehnici imunohistochimice folosind markeri pentru: antigenul asociat celulelor de tip 1, proteinele surfactant şi precursorii proteinelor surfactant, celulele neuroendocrine, celulele Clara, moleculele de adeziune şi glicoproteina din matricea celulară şi de la nivelul joncţiunilor celulare. Au fost analizaţi 8 plămâni foetali pentru a compara citodiferenţierea epiteliului chistic din diferitele tipuri de CCAM cu stadiile de dezvoltare normală ale plămânului. Rezultatele indică faptul că CCAM este cauzată de oprirea în dezvoltare a plămânului, iar pe baza citodiferenţierii s-au conturat 2 mari subtipuri: unul cuprinde tipurile 1, 2 şi 3 de CCAM şi prezintă un epiteliu de tip bronşiolar, iar al doilea subtip cuprinde tipul 4 CCAM cu un epiteliu de tip acino-alveolar. Acest studiu sugerează că aceste 2 subtipuri apar în diferite stadii ale ramificării arborelui bronho--pulmonar, primul în stadiul pseudoglandular (precoce în viaţa intrauterină), iar al 2-lea în stadiul sacular (tardiv în viaţa intrauterină). (Morotti RA, Cangiarella J, Gutierrez MC, et al; Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung (CCAM): Evaluation of the Cellular Components. *Hum Pathol*, 1999, 30: 618-625).

Doina Mihăilă

DIFERENŢIEREA ADENOCARCINOMULUI PULMONAR DE MEZOTELIOMUL MALIGN

Diagnosticul diferenţial între mezoteliomul malign şi adenocarcinomul primar pulmonar, este încă o problemă de diagnostic. Autorii articolului pleacă de la constatarea că pro-SP-B (surfactant protein-B-precursor) şi TTF-1 (thyroid transcription factor-1) sunt exprimate selectiv în epiteliul respirator normal şi în adenocarcinomul pulmonar.Imunoreactivitatea pentru pro-SP-B şi TTF-1 a fost examinată pe secţiuni la parafină în 370 carcinoame pulmonare primare (208 adenocarcinoame, 101 carcinoame cu celule scuamoase, şi 61 cazuri de carcinoame cu celule mari) şi 95 mezotelioame maligne. Imunoreactivitatea pentru pro-SP-B a fost detectată în 57% din adenocarcinoame şi 20% din carcinoamele cu celule mari. Imunoreactivitatea pentru TTF-1 a fost evidentă în 76% din adenocarcinoame şi 26% din carcinoamele cu celule mari. Mezoteliomul malign şi carcinomul cu celule scuamoase nu au prezentat imunoreactivitate la anticorpii folosiţi. Expresia pro-SP-B şi TTF-1 în adenocarcinoamele pulmonare, dar nu şi în mezotelioamele maligne indică utilitatea acestor markeri în diagnosticul diferenţial al celor două neoplazii. (Khoor A., Whitsett J.A., Stahlman M.T. *et al.*, Utility of Surfactant Protein B Precursor and Thyroid Transcription Factor 1 in Differentiating Adenocarcinoma of the Lung From Malignant Mesothelioma, *Hum Pathol*, 1999, 30, 695-700).

Doina Mihăilă

THERAPEUTICAL ASPECTS OF THE PLASMOCYTOMA LOCALIZED AT THE LEVEL OF HEAD AND NECK

M.D. Cobzeanu*, C. Dinu*, V. Costinescu*, Maria Sultana Mihailovici, M. Grigoraş*****
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iaşi
Faculty of Medicine
* E.N.T. Department of the "Sf. Spiridon" Universitary Hospital
** Histopathological Department
*** Radiological Department

THERAPEUTICAL ASPECTS OF THE PLASMOCYTOMA LOCALIZED AT THE LEVEL OF HEAD AND NECK (Abstract): The authors present a study on 7 cases of extramedullary plasmocytoma localized in E.N.T. area, hospitalized and solved in the E.N.T. Department of the the "Sf. Spiridon" Universitary Hospital, in the last 15 years, between 1983-1997. We insist on the last solved case, presenting a double isolated localization, a laryngeal and a rhinosinusal one. We consider that the most indicated treatment in the isolated extramedullary plasmocytoma, is the radiosurgical therapy with a good rate of survival. **Key words**: CANCER, LARYNX, PLASMOCYTOMA.

INTRODUCTION

The plasmocytomas are tumours located in the mucosa of the upper aerodigestive tract, representing a rare localization with a small frequency of the E.N.T. diseases.

Most of the cases are considered as possible incipient states of the Multiple Mieloma, thus the advice is to keep following the cases in order to observe the passing of the isolated form to the generalized one.

The solitary plasmocytoma represents a malign tumour developed from an unique plasmocytary clone, presenting two forms: an extramedullary and a bony one.

The isolated lesion with the anatomopathological confirmation is able to identify the diagnosis.

The treatment is different, depending on the location, the tumoral aspects and the patient.

MATERIALS AND METHODS

This paper contains a retrospective study about 7 cases of plasmocytoma, hospitalized and solved in the last 15 years, between 1983-1997 in the E.N.T. Department of the "Sf. Spiridon" Hospital, Iaşi.

This rare disease represented one of the reason which determined the deficiency of a complet nosological picture (1, 2, 3).

The subjective symptomatology met in our cases of extramedullary plasmocytoma was uncommon, depending on site, dimension and extension of the tumour.

The presence of a solitary tumour in all cases depend on soft tissue, the absence of the signs of systemic disease determined that the histological diagnosis should be the only able to specify the real nature of the tumour.

The possibility of the tumour to produce specific monoclonal immunoglobulines was confirmed by the immunological tests, obtaining values of IgG between 550 and 780 UI/ml.

The malign tumours, diagnosed and solved in our department in the last 15 years were 2041 cases; the plasmocytomas represent 0,35%.

The frequency is 5 male cases to 2 female cases and the average age is 50--60 years.

The therapeutical solution was the association of the surgery and the radiotherapy (table I) (5, 6).

TABLE I

Types of plasmocitomas	No. cases	Treatment
Rhinosinusal	3	Surgery + Radiotherapy
Larynx	3	Surgery
Nasopharynx	1	Radiochimiotherapy

The authors considered as interesting the last solved case with a double isolated location of the extramedullary plasmocytoma – a laryngeal and then a rhinosinusal one (10).

CLINICAL OBSERVATION

A 65 years old man patient was admitted in our E.N.T. Department in june 1996 for moderated dyspneea and phonatory disorders.

The indirect laryngoscopy and simple laryngeal tomography showed a tumour, strictly placed in epiglotta.

We practised surgical therapy, an horizontal laryngectomy Alonso-type.

The result of the anatomopathological exams was a plasmocytoma of the larynx (Fig. 1).

The radiological and biological tests excluded Multiple Myeloma. The immunological test indicated a IgG value of 750 UI/l.

The postsurgical evolution was normal, without complications or relapses at the examination 6 months and 1 year after.

In december 1997, the patient came back in our department for a tumour at the level of the bilateral internal angles of the orbita and the nose root (Fig. 2).

The another rhinoscopy showed us a reddish tumoral tissue in the upper part of the right nasal fossa.

The standard radiographies proved the presence of osteolysis on the floor and the anterior wall of the frontal sinus (Fig. 2).

CT Scanner exam showed a nasoethmoidofrontal tumour with the infiltration of the right maxillary sinus without alteration of the intracerebral structures (Fig. 3, 4)

The diagnosis of rhinosinusal plasmocytomas is sustained by the absence of the pathological aspects at the other levels on the bony radiographies and by the absence of the biological aspects in the evolution of a Multiple Myeloma.

We proceeded to the surgical therapy with an Unterberger incision and we observed an extensive osteolysis at the frontal sinus, nose bones and at the ethmoid and right maxillary sinus.

It followed a quasitotal excision of the tumour.

The histopathological exam of the larynx (1996) and of the rhinosinusal tumour (1997) showed us a microscopic homogenous population of mature Marschalko type plasma cells. The tumoral cells presented the nuclei located at one of the poles, included into an abundant intens basophylic cytoplasma without mitosis. The nuclear chromatina was dense with uncommon arrangement but with a clear perinuclear "hof" (fig. 5), also presented in the mature cells. The tumour was a nodule covered on one side by laryngeal squamous epithelium with abundant irrigation and on the other side delimited by connective tissue (Fig. 6) (8, 9).

An important microscopic element which was suspect for the diagnosis was the absence of the other inflammatory cellular elements.

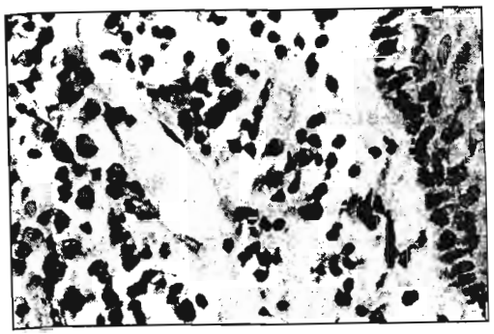

Fig. 1. The anatomopathological aspect of the larynx plasmocytoma

Fig. 2. The standard radiographies of the larynx

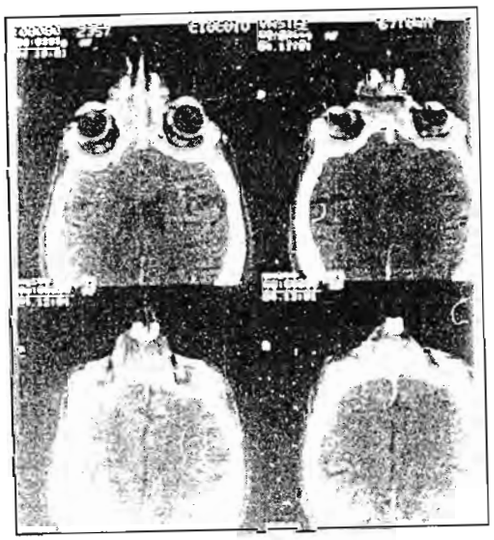

Fig. 3, 4. CT scanner of the nasoethmoidofrontal tumour

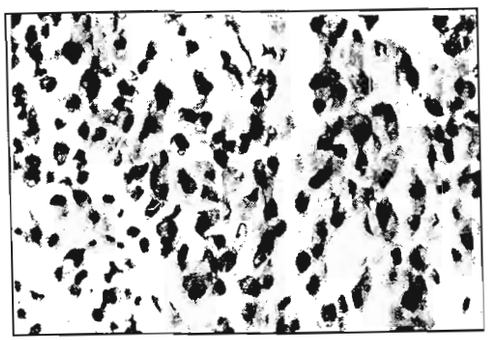

Fig. 5. The histopathological exam of the larynx plasmocytoma

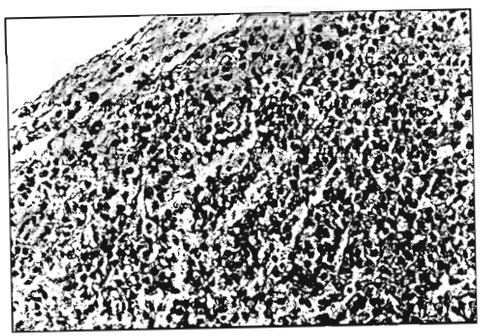

Fig. 6. The histopathological exam of the laryngeal squamous epithelium

Histological aspects sustained extramedullary plasmocytoma because they were composed exlusively of plasma cells and contained neither lymphocytes nor blast cells. All tumoral cells were at the same stage of maturity.

The surgical excision of the rhinosinusal formation was associated with local radiotherapy (45 Gy) (4, 7).

The medical reexamination at 3 and 6 months demonstrated no relapses or other pathological aspects of the biological and radiological investigations.

RESULTS AND CONCLUSIONS

1. The plasmocytomas are malign tumours developed by proliferation of an unique cellular clone of plasmocytary cells type B, involved in the synthesis of a characteristic monoclonal immunoglobulin.
2. The diagnosis is only anatomopathological and the extramedullary location is the most frequent in the mucosa of the upper aerodigestive tract.
3. The incidence is higher at males than females (5 M/2 F) and the average age is between 50-65 years.
4. In the cases located in the E.N.T. area, the most indicated treatment is surgical treatment and, only in 2 cases of our study, it was combined with radiotherapy; chemotherapy remains sparely in the Multiple Myeloma and relapsed forms of plasmocytoma.

REFERENCES

1. Batsakis J.G., Upper respiratory tract plasmocytoma, *Arch. Otolaryng.*, 1964, 79, 615-619.
2. Berceanu Şt., *Hematologie Clinică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
3. Booth J.B. , Extramedullary plasmocitoma of the upper respiratory tract, *Ann Otolaryng.* (St. Louis), 1973, 92, 79, 613-619.
4. Costinescu V., Dinu C., Tumorile plasmocitare ale organelor aerodigestive superioare, Ed. O.R.L. (Buc.), 1979, 24, 2, 103-109.
5. Enmeyer A., Plasmocytoma des voies aerodigestives supérieures, *Bull. Cancer*, 1972, 59, 4, 369-393.
6. Olariu B., Olariu D., Mocanu C., Răducanu N., Laky D., Two cases of solitary plasmocytoma of the upper respiratory ways with different evolution, *3rd European Congress of O.R.L.*, Budapest, 1996, 641-645.
7. Romitan E., Romitan R., Plasmocytome du maxillaire interessant le sinus maxillaire droit et le nez, *Ann Otolaryng.* (Paris), 1964, 35, 5.
8. Rodriguez F., Plasmocitoma solitario de fosas nasales y sevos paranasales, *Acta O.R.L. Esp.*, 1992, 42, 6, 461-464.
9. Welafula H., Plasmocitoma solitario de fosas nasales y sevos paranasales, *Acta O.R.L. Esp.*, 1987, 39, 5, 321-324.
10. Woodruff R.K., Extramedullary soft tissue plasmocytoma, *Cancer*, 1979, 43, 2340-43.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

BARRAQUER-SIMONS SYNDROME REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

D.D. Brănişteanu, E. Zbranca
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
Faculty of Medicine
Department of Endocrinology

BARRAQUER-SIMONS SYNDROME (Abstract): Among lipodystrophies, the Barraquer-Simons syndrome or "partial lipodystrophy of the cephalothoracic type" is a rare condition of unknown origin characterized by a progressive atrophy of the subcutaneous fat of the upper part of the body. We report a 34-year-old woman with progressive loss of subcutaneous fat during 20 years, first affecting the face and spreading to the upper part of the body, equally presenting hypertrophy of the lower body fatty tissue. An overview of this rare syndrome is made. **Key words**: LIPODYSTROPHY, BARRAQUER - SIMONS SYNDROME, COMPLEMENT, NEPHRITIS.

INTRODUCTION

Lipodystrophies are defined as an inability of energy storage within the adipose tissue, with subsequent decrease in fat mass. They usually associate other metabolic abnormalities, such as insulin resistance and dyslipidaemias (9). Current classification of lipodystrophies is based on their familial or acquired origin and the regional or generalized nature of the fat loss. The rare recessive familial generalized lipodystrophy (Seip-Berardinelli syndrome) may be diagnosed at birth and is associated with macrosomia, genital hypertrophy, acanthosis nigricans, hepatomegaly, insulin resistance and hypertrigliceridemia (25). Another inherited lipodystrophy is the Köbberling-Dunningan syndrome, which appears around puberty, more frequently in women and is dominantly transmitted. The disease affects the adipose tissue of the limbs and lower trunk, sparing the face, neck and upper trunk (10). Acquired lipodystrophies are rare. Their onset is usually in childhood, affecting predominantly females. Acquired generalized lipodystrophy (Lawrence-Seip syndrome) regularly entails the trunk and extremities, and may sometimes spare the face (15). On the contrary, acquired partial lipodystrophy, or Barraquer-Simons syndrome, invariably involves the adipose tissue of the face, spreading further to the neck, upper limbs and trunk, but never to the lower part of the body (5). New subtypes of congenital or acquired lipodystrophic syndromes are occasionally described (19,23,24). Whereas the etiology of congenital forms might be connected to abnormalities of the insulin receptor or to postreceptor mechanisms, acquired lipodystrophy seems to be an autoimmune disorder with secondary destruction of the adipose tissue (21). The association of lipodystrophy with other autoimmune diseases, such as glomerulonephritis (10), systemic lupus erithematosus (26) and dermatomyositis (11), pleads in favor of immune involvement.

We further describe a 34-year-old female patient diagnosed in the Clinic of Endocrinology with Barraquer-Simons syndrome.

CASE REPORT

Patient MN, a 34-year-old female worker, was admitted into the Clinic of Endocrinology on 29/03/1999, complaining of mild weight loss (3.5 kg within 4 months), asthenia, nervousness. She had menarche at 14, and was regularly menstruating (3/28 days), was married at 29 and had one 4 year old, naturally and at term born, normal daughter. She had no brothers or sisters. Her father had hemiparesis, and her mother was operated for gastric cancer in 1993. The striking aspect at clinical examination, determining her admission into the clinic, was the extreme facial and upper body emaciation, despite increased appetite and normal nutritional habits (daily intake of over 5500 kcal at a highly active person). Her body mass index (BMI) was, however, within normal limits (height = 156 cm, weight = 48.5 kg, BMI = 20 kg/m^2), due to excessive fat accumulation on thighs and buttocks (fig. 1). The patient remembered

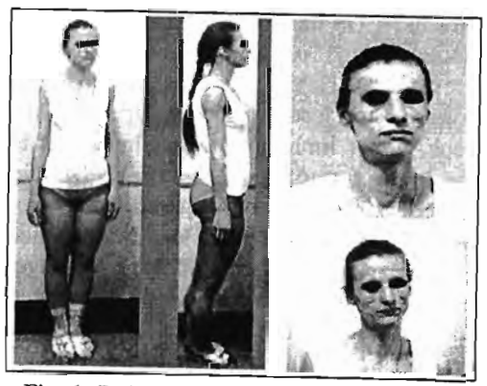

Fig. 1. Patient MN, 34 years old, diagnosed with Barraquer-Simons syndrome

having a normal aspect when she was a child. Loss of fat mass started at the face level when she was fourteen, and progressively spread further to the entire upper body. Radiography of the sella turcica, blood cells count, fasting glycemia, lipidic profile, renal function and ionogram were all normal at the time of the admission. Ultrasound-evaluated thyroid volume was within normal limits (10.3 mL), with a normal echostructure. The diagnosis of Barraquer-Simons partial lipodystrophy was based on the typical clinical aspect. Her body and face shapes were not annoying for her, or for her family. The patient was advised to have her glucidic and lipidic metabolism, as well as her renal function periodically checked.

DISCUSSIONS

The Barraquer-Simons acquired partial lipodystrophy of the cephalothoracic type is a very rare syndrome, with an incidence of 1/1,000,000 (6). The case detailed here was the second diagnosed in the Clinic of Endocrinology. Compared to congenital lipodystrophies, where the disease is already present from birth, the onset of Barraquer-Simons syndrome is located around puberty (as in our patient), sometimes within the context of a viral infection (23). Less frequent, disease onset appears at an earlier age (8,20). The progressively descending evolution of lipodystrophy until waist is typical, although the exact reason of this uncommon feature is unknown (5). None of our patient's relatives had lipodystrophy. The disease is indeed sporadic, although family clusters were also described (12,13). The familial antecedents of stomach cancer raised initially the hypothesis of paraneoplastic emaciation, which was quickly rejected after a thorough anamnesis and clinical examination. Anorexia nervosa was also immediately excluded, considering normal nutritional habits, a realistic view upon her body image, a normal BMI with regular menses and the total lack of facial fat, uncommon in anorectic persons. An association of Barraquer-Simons syndrome with membranoproliferative or mesangiocapillary glomerulonephritis is frequently cited (5, 16,17). Laboratory investigations nearly always reveal a complement-activation by

the "alternative pathway'' with consumption and lack of complement-component C_3, a finding which allows a clear distinction between partial lipodystrophy and congenital or acquired forms of total lipodystrophy and other circumscript lipodystrophies (5,14,17,19,27). Autoimmune pathogeny of the Barraquer-Simons syndrome is certain (14). Autoantibodies of the IgG family, known as "C_3 nephritic factor" bind to factor H (or alternative pathway C_3 convertase-C3bBb), and thereby block its inactivating role upon the complement cascade. Complement activation within the adipocyte (7,27) or the glomerular cell (27) leads to cell damage. Excessive decrease in serum C_3 levels due to massive consumption might equally provoke an imbalance in the immune system, leading to autoimmune destruction (14). Complement components were not assessed in our patient. Her renal function was however normal. Compared to congenital forms of lipodystrophy, where the presence of type 2 diabetes mellitus is the rule (21), insulin resistance appears inconstantly in the Barraquer-Simons syndrome, and was not present in our patient. Hypertriglyceridemia is sometimes found in lipodystrophy. Lipid profile was normal in our patient. Barraquer-Simons syndrome can be associated with autoimmune diseases (11, 17,26), epilepsy (13), nodular goiter (12), myopathy (18), sensorineural deafness (22), joint contracture (24), etc. None of these associations were found in our patient. Facial disfigurement is sometimes most annoying, giving the looks of a "living skull". In other cases, lipodystrophy can be asymmetric (2). Plastic surgery techniques to correct these features are presently available, most used being dermal-fat grafts, fat injections, microvascular free-flap grafts, and occasional injections of medical-grade liquid silicone (3,4,5).

BIBLIOGRAPHY

1. Böcker F.M., Weitbrecht W.U., Neundörfer B., Progressive lipodystrophy (Barraquer-Simon syndrome): differential diagnosis and clinical aspects, *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 1986, 54 (2), 59-67.
2. Brusova L.A., Tebloyev I.K., Treatment of Barraquer-Simons's disease and of progressive hemiatrophy of the face, *Acta Chir. Plast.*, 1976, 18 (2), 49-56.
3. Coessens B.C., Van Geertruyden J.P., Simultaneous bilateral facial reconstruction of a Barraquer-Simons lipodystrophy with free TRAM flaps, *Plast. Reconstr. Surg.*, 1995, 95 (5), 911-915.
4. Davies B., Guyuron B., Cederna J., Rhytidectomy in patients with facial lipodystrophy: a review of the literature with case presentations, *Aesthetic Plast. Surg.*, 1989, 13 (4), 267-271.
5. De Mey A., Surgical treatment of lipodystrophies, *Rev. Med. Brux.*, 1996, 17 (4), 240-243.
6. De Wazieres B., Wendling D., Fest T., Morin G., Dupond J.L., Bone and visceral manifestations of lipoatrophic diabetes. Apropos of a case, *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, 1992, 59 (11), 761-764.
7. Esterbauer H., Krempler F., Oberkofler H., Patsch W., The complement system: a pathway linking host defence and adipocyte biology, *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, 8, 653-656.
8. Grigovich I.N., Sharapov N.V., Grigovich L.N., Barraquer-Simon disease (progressive lipodystrophy) in children, *Vopr. Okhr. Materin. Det.*, 1977, 22 (5), 83-84.
9. Harano Y., Lipodystrophy, *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*, 1998, 19 (Pt 2), 624-626.
10. Jackson S.N., Howlett T.A., McNally P.G., O'Rahilly S., Trembath R.C., Dunnigan-Kobberling syndrome: an autosomal dominant form of partial lipodystrophy, *Q.J.M.*, 1997, 90 (1), 27-36.
11. Kavanagh G.M., Colaco C.B., Kennedy C.T., Juvenile dermatomyositis associated with partial lipoatrophy, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 28 (2 Pt 2), 348-351.
12. Kazakov V.M., Skoromets A.A., Kovalenko T.M., Mikhailov E.P., Unusual combination of progressive lipodystrophy (Barraquer-Simons type) and nodular goiter in 1 family, *Klin. Med. (Mosk)*, 1978, 56 (11), 134-139.

13. Laxenaire M., Weber M., Tridon P., Familial epilepsy and progressive partial lipodystrophy. (Barraquer-Simons disease), *Epilepsia*, 1969, 10 (1), 87-90.
14. Levy Y., George J., Yona E., Shoenfeld Y., Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis, and complement dysregulation. An autoimmune phenomenon, *Immunol. Res.*, 1998, 1, 55-60.
15. Mahmoud S.F., Lawrence-Seip syndrome: report of a case from Egypt, *Cutis*, 1997, 60 (2), 91-93.
16. Martínez Debora M.J., Vázquez Martul M., Ecija Peiró J.L., González Pérez J., Lirio Rodríguez J., González Mediero I., Partial lipodystrophy and membranoproliferative glomerulonephritis. Apropos of a case, *An. Esp. Pediatr.*, 1989, 30 (6), 499-502.
17. Mathieson P.W., Peters D.K., Lipodystrophy in MCGN type II: the clue to links between the adipocyte and the complement system, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, 12 (9), 1804-1806.
18. Moore S.J., Auchterlonie I.A., Cole G.F., Gray E.S., Dean J.C., Partial lipodystrophy presenting with myopathy, *Dev. Med. Child Neurol.*, 1999, 41 (2), 127-131.
19. Nagore E., Sánchez-Motilla J.M., Rodríguez-Serna M., Vilata J.J., Aliaga A., Lipoatrophia semicircularis - a traumatic panniculitis: report of seven cases and review of the literature, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39 (5 Pt 2), 879-881.
20. Perrot H., Delaup J.P., Chouvet B., Barraquer and Simons lipodystrophy. Complement anomalies and cutaneous leukocytoclasic vasculitis, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1987, 114 (9), 1083-1091.
21. Seip M., Trygstad O., Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy), *Acta Paediatr.*, 1996, 413, 2-28.
22. Spranger S., Spranger M., Tasman A.J., Reith W., Voigtländer T., Voigtländer V., Barraquer-Simons syndrome (with sensorineural deafness): a contribution to the differential diagnosis of lipodystrophy syndromes, *Am. J. Med. Genet.*, 1997, 71 (4), 397-400.
23. Takeda H., Mitsuhashi Y., Ishizawa T., Kondo S., Lipodystrophia centrifugalis abdominalis infantilis, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 1998, 10 (2), 155-158.
24. Tanaka M., Miyatani N., Yamada S., Miyashita K., Toyoshima I., Sakuma K., Tanaka K., Yuasa T., Miyatake T., Tsubaki T., Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper-gamma-globulinemia: a new syndrome, *Intern. Med.*, 1993, 32 (1), 42-45.
25. Wacharasindhu S., Veerakul K., Likitmaskul S., Punnakanta L., Angsusingha K., Tuchinda C., Wasant P., Congenital generalized lipodystrophy, a case report, *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1995, 26 (S1), 44-46.
26. Walport M.J., Davies K.A., Botto M., Naughton M.A., Isenberg D.A., Biasi D., Powell R.J., Cheung N.T., Struthers G.R., C3 nephritic factor and SLE: report of four cases and review of the literature, *Q.J.M.*, 1994, 87 (10), 609-615.
27. Williams D.G., C3 nephritic factor and mesangiocapillary glomerulonephritis, *Pediatr. Nephrol.*, 1997, 11 (1), 96-98.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

TEHNICI ŞI METODE

VALIDAREA TEHNICII ABLAŢIEI ENDOMETRIALE HISTEROSCOPICE ÎNTRE METODELE CONSERVATOARE DE TRATAMENT AL MENORAGIILOR

R. Socolov
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie

HYSTEROSCOPIC ENDOMETRIAL ABLATION VALIDATION AMONG CONSERVATIVE TREATMENT METHODS OF MENORRHAGIA (Abstract) Hysterectomy begins to fail as an absolute treatment for menorrhagia, as new medical and conservative treatment occurs. The author analyzes literature data of efficiency of hysteroscopic endometrial ablation compared with medical treatment, as well as among different hysteroscopic techniques. In conclusion, considering the expansion of hysteroscopic methods, gynaecologists should consider revising the treatment option in dysfunctional uterine bleeding, and offer to the patients the option of endometrial ablation. **Key words**: MENORRHAGIA, HYSTEROSCOPY, DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING

Controlul menoragiei este o problemă curentă a practicii ginecologice. În grupa de vârstă 34-50 ani, circa 5% din femei se adresează medicului cu această problemă, iar una din 8 consultaţii de ginecologie este determinată de această simptomatologie.

Histerectomia este o procedură care realizează vindecarea 100% a menoragiei, şi deci pare inutil să căutăm alte soluţii. De altfel, 50% din histerectomiile efectuate în Marea Britanie sunt determinate de hemoragiile uterine disfuncţionale (HUD). Dar, deşi există diverse tehnici pentru efectuarea histerectomiei, ea rămâne o intervenţie cu morbiditate şi mortalitate ridicată, necesitând o spitalizare şi convalescenţă îndelungată şi având consecinţe fizice şi psiho-emoţionale importante.

Între altele, acestea sunt motivele ce au condus la revirimentul tehnicilor conservatoare de tratament, devenite şi subiectul a numeroase articole, publicate în reviste de mare prestigiu a lumii ştiinţifice ginecologice.

Unele articole compară tratamentul medicamentos şi rezecţia endometrială cu ansă. Conduita medicală a fost reprezentată de 3 cicluri de progestogen (ca atare sau în pilulă combinată contraceptivă) sau acid tranexamic sau danazol. Tratamentul histeroscopic a constat în rezecţia endometrială cu ansa după pregătirea endometrului cu analog de gonadotrop releasing hormone (goserelin). Evaluarea cazurilor s-a făcut din punct de vedere a statusului menstrual post-terapeutic, a simptomelor de însoţire şi a acceptabilităţii metodei de către paciente.

Rezultatele arată o poziţie mult mai bună a rezecţiei endometriale, mergând de la obţinerea amenoreei în 37% cazuri faţă de 3% la grupul tratat medicamentos, la reducerea dismenoreei şi simptomelor premenstruale semnificativ mai mult la lotul tratat histeroscopic. Acceptabilitatea metodei a fost aproape 3 ori mai mare la endometrectomii (93%) decât la tratamentele medicale (31%). Complicaţiile apărute la pacientele tratate histeroscopic au fost legate doar de hemoragii post-operatorii, care au cedat la scurt timp postoperator cu abordare adecvată; în cazurile tratate medicamentos, efectele

adverse au fost frecvente. În concluzie, autorii subliniază că din toate punctele de vedere, rezecţia endometrială cu ansă este de ales ca tratament conservator în faţa atitudinii cu terapie medicamentoasă.

Un alt studiu (2) urmăreşte, printr-o abordare multicentrică, frecvenţa complicaţiilor diverselor metode de ablaţie endometrială (cu ansa, cu electrodul „roller-ball", combinând cele două, cu laserul, crioablaţia sau cu unde de radiofrecvenţă) în funcţie de experienţa operatorului. Este unul din primele studii multicentrice pe această problemă, şi, fără îndoială, cel mai larg la ora actuală, cuprinzând 83% din spitalele de stat din Anglia şi 62% din cele particulare, totalizând 10.866 cazuri tratate de 690 medici.

Principiul tuturor acestor metode este îndepărtarea endometrului şi a stratului superficial al miometrului, până la nivelul glandelor bazale. Aplicarea lor este în continuă extindere, iar rata de succes amintită de literatură este de peste 80%. Deşi seriile raportate de literatură sunt tot mai mari, unele statistici prezintă doar experienţa unor centre cu înalt grad de specializare. Alte studii, cum este şi cel prezentat aici, justifică orientarea a tot mai multe servicii spre această abordare prin ponderea mică a complicaţiilor chiar la chirurgi puţin experimentaţi. De altfel, procentul amintit mai sus de spitale incluse în studiul MISTLETOE ca oferind această opţiune terapeutică provine din 1994 şi cred că este depăşit în prezent, suprapunându-se pe schimbarea preferinţelor pacientelor de la intervenţii radicale (histerectomie) spre ablaţii per-histeroscopice.

Din cei 690 medici incluşi în acest studiu, 62% nu aveau experienţă anterioară pentru ablaţia electrică, respectiv 7% pentru cea cu laser. Ca număr de cazuri efectuate, majoritatea (52%) au prezentat sub 5 cazuri în perioada de un an alocată acestui studiu. Cu toate acestea, frecvenţa complicaţiilor a fost foarte mică, doar 1,26% necesitând rezolvare chirurgicală pentru perforaţii sau hemoragie post-ablaţie. Per total, s-au înregistrat 4,4% complicaţii (perforaţii, hemoragie, complicaţii cardio-vasculare sau respiratorii, complicaţii septice sau leziuni termice ale viscerelor învecinate). Dintre acestea, doar perforaţiile au fost influenţate de experienţa chirurgului şi au fost minime pentru laser sau ablaţia cu roller-ball (circa 0,65%), medii pentru tipul combinat (1,29%) şi mai mari la rezecţia cu ansă (2,47%).

Aşadar, datele acestea susţin abordul combinat ca fiind optim pentru centrele nespecializate, atât laserul cât şi roller-ball-ul necesitând un antrenament suplimentar pentru o eficienţă similară. De altfel, în perioada studiată, mulţi operatori şi-au schimbat atitudinea de la simpla rezecţie cu ansă la utilizarea combinată roller-ball plus ansă. Dar principala concluzie este că ablaţia sau rezecţia devine o alternativă viabilă a tratamentelor medicamentoase sau a histerectomiei în hemoragiile disfuncţionale. Şi, până când practica va verifica alte metode, în principal cele de coagulare termică a endometrului, poate că ginecologia ar trebui să revizuiască atitudinea faţă de tratamentul menoragiilor rebele la tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Cooper K.G., Parkin D.E., Garratt A.M., Grant A.M., A randomised comparison of medical and hysteroscopic management in women consulting a gynaecologist for treatment of heavy menstrual loss. *Brit. J. Obst. Gynaecol.*, 1997, 104, 1360-1366.
2. Overton C., Hargreaves J., Maresh M., A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. *Brit. J. Obst. Gynaecol.*, 1997, 104, 1351-1359.

TEHNOLOGIA CAD/CAM - ELABORAREA MODELULUI ELECTRONIC PRIN AMPRENTAREA OPTICĂ ÎN CADRUL TEHNOLOGIEI DE REALIZARE A PROTEZELOR DENTARE ASISTATE DE COMPUTER

C.P.P. Neumann, Monica-Silvia Tatarciuc, Anca Viţalariu, Diana Diaconu, Odette Luca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Propedentică

CAD/CAM TEHNOLOGY OF DENTAL PROSTHETICS (Abstract) In modern CAD/CAM technology of dental prosthetics, the "optical impression" taken by special video cameras deploying 3D-recording of the oral situation (Cerec 1, Cerec 2) initiates the computer-generated production of a digital model. The computer receives and renders the digital data obtained through "optical impression" i.e. data acquisition not as a "negative" of the oral situation but as a "positive" copy of it, namely as a digital model in a virtual environment which can be displayed on the screen and be further used in the fabrication of dental prostheses by means of a computer-assisted device (CAM or CIM). **Key words**: ORAL, COMPUTER, OPTICAL IMPRESSION.

In algoritmul tehnologic de elaborare artizanală ori industrială a protezelor dentare, după prepararea substructurii organice, faza clinică următoare este amprentarea: înregistrarea reliefului suprafeţei cîmpului protetic într-un biomaterial de amprentă cu care se obţine, după priza materialului, o copie negativă. Următoarea fază, tehnică, este introducerea în amprentă a unui biomaterial: gipsuri, cimenturi, răşini sintetice, răşini compozite, metale (cupru prin electrodepunere), după demulare rezultînd o copie pozitivă a cîmpului protetic - modelul de lucru.

Modelul electronic este realizat prin înregistrarea cu aparate optico-electronice (camera Cerec 1, camera Cerec 2), care sunt introduse în cavitatea bucală, poziţionate şi centrate corect, după care se efectuează, într-un timp foarte scurt, înregistrarea foto-electronică transmisă prin conexiune la computer.

Pentru înregistrarea optică a formei şi dimensiunilor tuturor suprafeţelor, cu diferite orientări şi angulaţii a substructurii organice, sunt utilizate fie fascicule luminoase condensate, cu lungimea de undă de 820 nm, emise de o diodă luminoasă (camera Cerec 1, Cerec 2), fie fascicule laser emise de o diodă laser care sunt introduse într-un sistem optic special şi proiectate asupra suprafeţei înregistrate, de unde sunt preluate de camera CCD (Charged Coupled Device), convertite digital şi transmise computerului - 3D-Data „Preciscan". Relieful şi dimensiunile substructurii organice, preluate şi măsurate optico-electronic de camera video specială, se constituie într-o înregistrare optică tridimensională, nu printr-o triangulaţie pasivă, cum se realizează în analizatorul optic uman, în vederea binoculară, ci printr-o triangulaţie activă „phase-shifting", rezultată din analiza striaţiilor (franjelor) proiectate asupra suprafeţei analizate, măsurate şi stocate digital, o aplicaţie tehnologică actuală a efectului moiré.

Prin integrarea datelor digitale primite, computerul poate opera graţie programului software Cerec I (1988), Cerec II (1994) - Sirona-Siemens, o copie pozitivă a suprafeţei înregistrate foto-electronic, cu dimensiunile

foarte exacte, fără nici o „modificare volumetrică" pe care o prezintă biomaterialele pentru amprente şi modele, deci un model electronic exact şi stabil, care există în realitatea virtuală, poate fi vizionat pe ecranul monitorului şi poate fi utilizat pentru elaborarea design-ului protezei dentare şi pentru realizarea ei robotică prin programul CAM ori CIM - Computer Integrated Manufacturing.

Pentru obţinerea unui model electronic corect prin „amprentarea optică", se impune îndeplinirea unor condiţii şi respectarea unor norme la înregistrarea (copierea) foto-electronică a suprafeţei substructurii organice. Termenul de amprentare optică începe să fie considerat impropriu deoarece de la bun început se realizează o copie pozitivă a suprafeţei substructurii organice înregistrate foto-electronic, realizîndu-se de fapt un transfer din cavitate bucală reală în realitatea virtuală simulată de computer.

O condiţie importantă este protecţia faţă de lumina diurnă directă ori faţă de lumina artificială din cabinet a cîmpului protetic din cavitatea bucală în momentul înregistrării foto-electronice a suprafeţei substructurii organice.

Poziţia camerei Cerec 1 ori Cerec 2 trebuie să fie cea indicată. Pentru camera Cerec 2, care are o formă prismatică dreptunghiulară alungită se menţionează că trebuie să facă un unghi de 10 grade sexagesimale cu planul ocluzal în sens meziodistal, să se afle la o distanţă de 4 mm faţă de nivelul planului ocluzal, respectiv 14-15 mm de marginile cervicale ale coroanelor dinţilor înregistraţi.

O condiţie deosebit de importantă, sine qua non, este aplicarea pe suprafaţa substructurii organice şi a dinţilor limitrofi a unui strat de pudră de contrast sau a unei pelicule de lichid de contrast, de culoare albă, pe bază de dioxid de titan: „imaging powder", „imaging liquid" (Caulk - SUA), „Kontrastpuder", „Kontrastflüssigkeit" (Vita - Germania). O tehnică recentă „Meister-Technik" a fost introdusă de Lawler (citat de Beuttell), care a realizat un spray „Powder-Meister" ce distribuie pudra uniform şi nu lasă striaţiunile consecutive aplicării cu pensonul a lichidului de contrast pe suprafaţa substructurii organice şi a dinţilor vecini, ca în cazul în care se aplică neglijent produsul „Scan White" Dentaco-Siemens Cerec.

Se apreciază că cea mai indicată metodă este aplicarea într-un prim timp a unui strat subţire de lichid de contrast, urmată de pulverizarea unui strat subţire de pudră, proiectat oblic pentru a se evita surplusuri care pot modifica relieful suprafeţei pregătite pentru înregistrare.

La înregistrarea cavităţii pentru inlay MOD, poziţia camerei trebuie să fie centrată axial, iar în plan ocuzal, în sens sagital, extremitatea (capul de înregistrare) să fie orientată spre ora 10 sau ora 7. Extremitatea camerei trebuie stabilizată cu indexul mîini stîngi pentru a se evita orice deplasare după poziţionarea corectă în cele trei planuri. Inregistrarea optico-electronică şi transmiterea datelor la computer se realizează într-o fracţiune de secundă: 0,18 secunde cu camera Cerec 1 şi 0,15 secunde cu camera Cerec 2, timp în care se înregistrează aproximativ 400 000 de pixeli (punct-imagine).

Pe modelul electronic pot fi elaborate diferite tipuri de design, pentru diferite proteze dentare cuprinse în programul Cicero (software CICERO: Computer Integrated Crown Reconstruction Operation), prin care modulul CAD este legat de modulul CAM ori modulul CIM.

Recent a fost comunicat sistemul CAC (Computer Aided Cavity) pentru prepararea suprafeţei substructurii organice asistate de computer. In acest sistem CAC-CAD-CAM (CIM), algoritmul este asistat de computer în totalitate în vedera elaborării protezelor dentare unitare şi plurale („Procera" - Nobel-Biocare, Suedia), prin tehnologie robotică, expresie introdusă de Asimov în 1942.

Un alt fel de model electronic poate fi realizat de computer prin introducerea de date matematice de unde şi sintagma de model matematic. Un astfel de model matematic digital a fost realizat la noi de dr. Monica-Silvia Tatarciuc *et al.* care au utilizat peste 8000 de „noduri" matematice, dispuse tridimensional, astfel încît modelul electronic digital a simulat în realitatea virtuală dinţii, desmodonţiul şi osul alveolar, fiind utilizat în cercetarea experimentală stomatologică, prin analiza tridimensională a elementului finit, rezultatele obţinute fiind aplicate în practica stomatologică, în terapia ortodontică.

BIBLIOGRAFIE

1. Altschuler, B.R., Holodontography, *Aerospace Medicine*, 1973, 78, 325.
2. Beuttell J., Powdering for Perfect Picture, *Int. J. Comput. Dent.*, 1998, 1, 35-39.
3. Burlui, V. *et al.*, Protetica dentară, IMF Iaşi, 1989, 433-434.
4. Duret F., Bluin J.L., Duret B., CAD/CAM in Dentistry, *J. Am. Dent. Assoc.*, 1988, 117, 715-720.
5. Hembree J.A., Comparisons of Fit of CAD/CAM Restorations using three imaging surfaces, *Quintessence Int.*, 1995, 26, 145-147.
6. Neumann, C.P.P., Puntea dentară la tineri, Ed. Junimea Iaşi, 1997, 224.
7. Neumann, P., CAD-CAM Keramiken. Eine Übersicht für den Cerec-Praktiker, *Int. J. Comput. Dent.*, 1999, 2, 45-61.
8. Stachniss V., Stoll R., Computer Technologies in Dentistry, *Quintessenz*, 1991, 1, 33-50.
9. Strub J.R., Vollkeramische Systeme, *Dtsch. Zahnärztl. Z.*, 1992. 47. 566-571
10. Tatarciuc M.-S., Bioingineria în tratamentul ortodontic (teză de doctorat), UMF „Gr.T. Popa" Iaşi, 1998, 69-96.

NOUTATE

SCĂDEREA MORTALITĂŢII ŞI MORBIDITĂŢII PRIN SIDA

În Statele Unite datele oferite de CDC Atlanta în ultimii ani au arătat o marcată scădere a mortalităţii şi morbidităţii asociate cu SIDA. Tratamentul infecţiei HIV s-a schimbat considerabil prin introducerea inhibitorilor de protează: rezultatele arată că mortalitatea a fost în scădere de la 29,4% în 1995 la 8,8% în lunile aprilie - iunie 1997. Acest aspect nu este legat de sex, rasă, vârstă sau factori de risc ai transmiterii HIV. Incidenţa celor trei infecţii oportuniste majore - pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, bolile determinate de *Mycobacterium avium* complex şi retinita cu citomegalovirus - a scăzut de la 21,9% în 1994 la 3,7% în primele 6 luni din 1997. Studiul arată că la pacienţii cu CD_4 mai mic de 100, urmăriţi în nouă clinici specializate şi însumând un total de 1.255, cea mai benefică terapie a fost cea combinată, ce a inclus un inhibitor de protează. Concluzia este că declinul mortalităţii şi morbidităţii bolnavilor cu SIDA este dependent de terapia antiretrovirală înalt activă (highly active antiretroviral therapy). (Palella F.G., Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection, *New Engl. J. Med.*, 1198, 338, 13, 853)

Doina Carmen Corcaci

NOUTĂŢI

ACTIVITATEA ANTIANGIOGENEZICĂ A TALIDOMIDEI

Afecţiunile neoplazice, în al căror diagnostic şi tratament s-au făcut progrese importante în ultimii ani, continuă să ocupe locul al doilea printre cauzele care produc mortalitatea generală în lume, după afecţiunile cardiovasculare. Din punct de vedere patologic, dezvoltarea tumorii este dependentă de formarea de noi vase sanguine (angiogeneza) necesare aprovizionării cu oxigen a ţesutului tumoral. Conceptul de terapie antiangiogenetică a fost propus pentru prima dată în anul 1971. Cercetările din ultimii ani au evidenţiat faptul că anumite enzime şi factori de creştere sunt implicaţi fie direct fie indirect în fenomenul de angiogeneză prezent la nivelul ţesutului tumoral. În mod corespunzător s-au iniţiat cercetări în vederea stabilirii eficienţei unor substanţe antiangiogenezice în tratamentul afecţiunilor tumorale. Printre aceste substanţe se remarcă şi talidomida, care s-a utilizat ca sedativ/hipnotic, dar care s-a retras de pe piaţă în anii '60 datorită *proprietăţilor teratogene. Este posibil* să asistăm la o nouă revenire a interesului pentru acest medicament, datorat capacităţii sale de a interveni în reglarea producerii factorului de necroză tumorală cât şi activităţii sale antiangiogenezice. De remarcat că în anul 1998 în SUA talidomida a fost aprobată ca agent chemoterapeutic în tratamentul bolii Hansen. Totodată în SUA au fost iniţiate cercetări clinice asupra talidomidei şi derivaţilor săi ca medicamente anticanceroase. În această lucrare se prezintă activitatea antiangiogenezică a talidomidei şi a unor derivaţi ai săi, obţinuţi prin condensarea anhidridei flalice cu aminele corespunzătoare. (Shimazaw R., Muyachi H., Takayama H., Kuroda K., Kato F., Hashimoto Y., Antiangiogenic Activity of Tumor Necrosis Factor -a Production Regulators Derived from Thalidomide. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(2), 2224-2226).

Lenuţa Profire

NOI ANTAGONIŞTI SELECTIVI SEROTONINERGICI

Multe din medicamentele eficiente în tratamentul depresiei şi anxietăţii acţionează asupra sistemului serotoninic, fie ca inhibitori ai recaptării serotoninei, fie ca agonişti sau antagonişti pentru anumite subtipuri de receptori serotoninergici (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C). Prin urmare, antagoniştii selectivi ai acestor receptori, pot fi eficienţi ca medicamente antidepresive, având efecte secundare reduse. Printre aceştia se remarcă Trazodona (2-[3-(4-cloro-fenil)-1-piperazinil)-propil]-1,2,4-triazolo-[4,3a]-piridin-3-ona), care este un medicament antidepresiv larg utilizat. La nivel celular Trazodona are afinitate pentru receptorul 5HT2A, dar şi pentru receptorul a1-adrenergic. În această lucrare se prezintă sinteza şi proprietăţile unor analogi ai Trazodonei, în care fragmentul propil-piperazinil a suferit diferite modificări chimice: introducerea unor radicali alchil cu volum mic (metil, etil) la atomii de carbon din structura lanţului propil, deschiderea ciclului piperazinic şi introducerea unor grupări ceto la nivelul lanţului piperazinic. S-a constatat că cea mai favorabilă modificare a constituit-o introducerea radicalilor metil sau etil, compuşii corespunzători caracterizându-se printr-o afinitate similară Trazodonei pentru receptorul 5HT2A, prezentând însă o afinitate redusă pentru receptorul a1. (Giannangeli M., Cazzolla N., Luparini M.R., Magnani M., Mabilia M., Picconi G., Tomaselli M., Baiocchi L., Effect of Modifications of the Alkylpiperazine Moiety of Trazodone. *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 336-345).

Lenuţa Profire

TEZE DE DOCTORAT

ASPECTE MORFOLOGICE ŞI IMUNOHISTOCHIMICE IN GASTRITA CRONICĂ CU HELICOBACTER PYLORI *LA COPIL*

Conducător ştiinţific: Acad. Prof. Dr. Gioconda Dobrescu
Doctorand: Dr. Doina Mihailă

De aproape 2 decenii, literatura de specialitate din intreaga lume acorda un interes deosebit lui *Helicobacter pylori* (HP) şi rolului său patogen în determinarea inflamaţiei mucoasei gastrice.

Studiul nostru a demonstrat o incidenţă crescută a gastritei cu HP la copil (64,4%), iar rata infectării pe an de vârstă a fost de aproape 2%, date ce ne situează în categoria ţărilor cu condiţii socio-economice mult scăzute.

Infecţia este diagnosticată cu precădere în anotimpurile reci, afectează ceva mai frecvent sexul feminin (59,6%), iar diagnosticul de internare a fost de cele mai multe ori „Sindrom dureros abdominal".

Examenul endoscopic nu relevă leziuni susţinute întotdeauna de modificări microscopice, dar dă informaţii preţioase în legătură cu ulceraţiile sau formaţiunile tumorale de la nivelul mucoasei gastrice şi permite prelevarea de biopsii ţintite din zonele afectate.

Diagnosticul prezenţei lui HP s-a realizat prin coroborarea datelor din microbiologie, histologie şi testul ureazei, iar clasificarea gastritei s-a făcut în concordanţă cu „Sistemul Sydney". In acest sens am remarcat predominanţa semnificativă statistic a gastritei cronice active, forma moderată în lotul HP+ (53,3%), iar în lotul HP- a predominat gastrita cronică usoară neactivă (59,2%).

Activitatea gastritei (prezenţa PMN) şi prezenţa elementelor inflamatorii intraepitelial creşte proporţional cu intensitatea gastritei şi colonizării cu HP. Prezenţa foliculilor limfoizi a fost evidenţiată în 30% din cazurile HP+ şi 20% din cazurile HP-, acestea din urmă putând fi considerate cazuri cu HP-ul eradicat.

In 25% din cazuri s-au efectuat biopsii de control care au relevat eradicarea lui HP in 57% din cazuri cu diminuarea intensităţii inflamaţiei din mucoasa gastrică până la aspecte normale ale acesteia.

Studiul imunohistochimic realizat în Franţa pe câteva cazuri selectate din cazuistica noastră confirmă răspunsul imun al organismului la infecţia cu HP. Astfel am remarcat o creştere a imunomarcajului pentru IgA şi IgG (răspuns imun umoral) şi a imunomarcajului pentru limfocitul T intraepitelial şi din *lamina propria* (răspuns imun celular).

Asocierea refluxului gastro-esofagian cu gastrita cronică cu HP s-a întâlnit în 34% din cazuri, iar din acestea 13% prezentau esofagită de gr.II (diagnosticată endoscopic). Acest din urmă procent indică riscul relativ scăzut, la această vârstă, a complicaţiilor esofagiene de tipul: ulceraţii, metaplazie, displazie asociate gastritei cu HP, în care HP ar putea fi considerat un agent patogen agravant al leziunilor din refluxul gastro-esofagian.

Prezenţa în cazuistica noastră a 3 cazuri de limfom gastric primar asociat cu gastrita cronică cu HP indică probabilitatea unei patogeneze comune a celor doua entităţi, legată posibil de antigenele HP si reacţia imună a gazdei la acestea.

ULCERUL GASTRO-DUODENAL LA COPIL

Conducător ştiinţific : prof. dr. Marcel Burdea
Doctorand : Mădălina Tuluc

Teza îşi propune studierea bolii ulceroase la copil, oferind, prin studierea unitară a bolii ulceroase primare şi secundare, o imagine de ansamblu a acestei afecţiuni la copil. Boala ulceroasă era până nu demult o afecţiune predominant a vârstei adulte ; odată însă cu intrarea în arsenalul diagnostic pediatric a fibroscopiei digestive superioare, şi odată cu investigarea de rutină a infecţiei cu *Helicobacter pylori* pe prelevatele bioptice gastrice incidenţa bolii ulceroase la copil a crescut.

Partea generală a tezei prezintă succint în primul capitol date generale privind anatomia stomacului şi fiziologa secreţiei gastrice urmate de discutarea factorilor patogenici care intervin în producerea bolii ulceroase, aceasta fiind privită din prisma alterării balanţei dintre factorii de agresiune şi cei de apărare. În acest capitol este rezervat un loc aparte infecţiei cu *Helicobacter pylori*, fiind trecute în revistă toate mijloacele sale de agresiune. Următoarele capitole sunt rezervate discuţiei simptomatologiei clinice şi a complicaţiilor bolii. În capitolul rezervat tratamentului este oferită o clasificare exhaustivă a claselor de medicamente folosite în tratamentul bolii ulceroase, fiind rezervat un subcapitol aparte măsurilor igieno-dietetice recomandate în boala ulceroasă.

Partea personală este structurată în două părţi distincte : cea dintâi care tratează boala ulceroasă primară şi o a doua care se referă la boala ulceroasă secundară.

Primele subcapitole ale primei părţi relevă existenţa unei corelaţii statistic semnificative între numărul cazurilor nou diagnosticate în fiecare an şi vârsta copiilor, iar analiza repartiţiei pe forme de boală evidenţiază predominenţa ulcerului duodenal.

Capitolul referitor la tabloul clinic nu evidenţiază diferenţe semnificative între modalitatea de exprimare a bolii, sindromul funcţional digestiv (în cadrul acestuia durerea abdominală fiind simptomul dominant) fiind acela care domină atât la copilul mare cât şi la copilul cu vârstă sub 7 ani.

Mijloacele de diagnostic au fost reprezentate de fibroscopia digestivă superioară, investigaţie care a stabilit diagnosticul în toate cazurile. Infecţia cu *H. pylori* s-a corelat în proporţie semnificativă cu ulcerul duodenal. Sunt de asemenea descrise tehnicile folosite pentru diagnosticul infecţiei cu *H. pylori* în Spitalul de Copii Iaşi. Capitolul următor este rezervat schemelor terapeutice folosite în tratamentul bolii ulceroase asociată sau nu cu infecţie cu *H. pylori*, datele obţinute fiind comparate cu ratele de vindecare din literatură. Se menţionează eficacitatea triplei asocieri : inhibitor de pompă protonică, Amoxicilină şi Claritromicină în eradicarea infecţiei cu *H. pylori*.

În continuare sunt trecute în revistă complicaţiile bolii ulceroase şi evoluţia sub tratamentul folosit.

Ulcerului secundar i-a fost rezervat ultimul capitol al părţii personale fiind tratate atât ulcerul de stress cât şi ulcerul secundar administrării cronice de antiinflamatoare nesteroidiene. Este remarcată incidenţa mare a ulcerului de stress la sugarul mic cu afecţiuni medicale sau chirurgicale grave. Ulcerul secundar administrării AINS a fost studiat la un lot de copii cu ACJ la care s-a efectuat sistematic fibroscopie digestivă superioară pentru surprinderea efectelor secundare ale tratamentului antiinflamator.

Teza cuprinde 241 pagini, 94 figuri (tabele, fotografii, grafice, scheme) şi 259 titluri bibliografice, aducând o contribuţie reală la studiul patologiei digestive a copilului.

CONTRIBUŢII LA STUDIUL TRATAMENTULUI CU SUBSTANŢE HIPOLIPEMIANTE

Conducător ştiinţific : prof. univ. dr. Adrian Cosovanu
Doctorand : Romeo Artenie

Lucrarea abordează un subiect de interes teoretic şi practic, cu tentă interdisciplinară, vizând lămurirea şi precizarea unor mecanisme de acţiune complexă a tratamentului hipolipemiant, care se extind dincolo de activitatea hipocolesterolemiantă directă. Lucrarea a studiat acţiunea Simvastatinului în administrare cronică asupra unor parametri biochimici (lipidici şi nonlipidici), ecocardiografici şi electrocardiografici la pacienţi cu cardiopatie ischemică cronică care prezentau şi dislipidemii primare.

Capitolul 1 sintetizează datele din literatură privind ateroscleroza, între care se numără : implicaţiile lipoproteinelor cu densitate mare, cu densitate joasă şi cu densitate foarte joasă ; ale lipoproteinei (a) şi prostaglandinelor ; ale imunităţii ; ale monoxidului de azot şi ale stresului oxidativ în patogeneza aterosclerozei. Capitolul 2 trece în revistă substanţele antioxidante şi rolul lor în aterogeneză precum şi efectul fibraţilor şi inhibitorilor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductază asupra metabolismului lipidic. Capitolul 3 precizează structura loturilor de studiu şi particularităţile pacienţilor, tipurile de dislipidemii pe care pacienţii le prezentau la debutul cercetării, protocolul de cercetare realizat. Capitolele 4 şi 5 prezintă metodele de cercetare şi cele de prelucrare statistică care au fost utilizate. Capitolele 6-13 cuprind rezultatele obţinute pe parcursul efectuării cercetării, discuţiile şi concluziile care s-au evidenţiat din datele obţinute. Capitolul 6 prezintă evoluţia valorilor lipidelor serice, colesterolemiei, trigliceridemiei, HDLc şi LDLc în cursul tratamentului cu Simvastatin, discuţia şi interpretarea rezultatelor obţinute în urma investigaţiilor biochimice efectuate. Sunt făcute raportări numeroase la datele din literatura de specialitate şi sunt aduse completări ale supoziţiilor lansate de alţi autori. Capitolul 7 arată evoluţia factorilor de risc cardiovascular şi a riscului de infarct miocardic acut pentru următorii 10 ani, sub terapie cu Simvastatin, la pacienţii din lotul de studiu şi martor. Au fost calculaţi indicii de aterogenicitate : raportul colesterol total/HDLc, raportul LDLc/HDLc şi raportul trigliceride/HDLc la debutul tratamentului cu Simvastatin, pe parcursul perioadei terapeutice şi la finalul studiului.

Capitolul 8 expune rezultatele determinate de tratamentul cu simvastatin asupra unor parametri antioxidanţi enzimatici (superoxid-dismutaza eritrocitară, glutation peroxidaza serică şi catalaza eritrocitară) şi respectiv neenzimatici (glutationul seric şi acidul uric seric). Datele obţinute evidenţiază că tratamentul cu Simvastatin a îmbunătăţit *profilul* stresului oxidativ, prin reducerea nivelului enzimelor antioxidante şi creşterea nivelului substanţelor cu rol de scavenger (glutationul şi acidul uric). Autorul subliniază că simvastatinul ar putea avea o acţiune directă de a mări concentraţia serică a acidului uric, neevidenţiată până în prezent în literatura de specialitate şi este emisă o ipoteză care încearcă să explice acest fenomen.

Capitolul 9 arată, prin dozarea concentraţiei serice a malondialdehidei, ca martor al peroxidării lipidice, că tratamentul cu Simvastatin scade într-un mod important nivelul stresului oxidativ lipidic. Autorul întrevede o nouă modalitate terapeutică a simvastatinului, pe lângă cea curativă întrebuinţată în prezent, şi anume utilizarea preventivă, la pacienţii cu dislipidemie care nu au dezvoltat încă boală aterosclerotică, deschizând astfel o posibilă nouă cale terapeutică profilactică în patologia cardiovasculară.

Capitolul 10 este axat pe cercetarea evoluţiei valorilor fibrinogenului seric în cursul tratamentului cu Simvastatin. Este subliniată scăderea nivelului fibrinogenului seric de către terapia cu Simvastatin. Sunt discutate pe larg, pe baza datelor din literatură şi a ipotezelor proprii,

modalităţile prin care scăderea concentraţiilor serice ale fibrinogenului pot modifica echilibrul coagulant sanguin în ateroscleroză, în sensul reducerii capacităţii procoagulante a sângelui.

Capitolul 11 arată acţiunea Simvastatinului asupra parametrilor ecocardiografici şi electrocardiografici. Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng a crescut la acei pacienţi care prezentau o funcţie deficitară sistolică. De asemenea, funcţia diastolică ventriculară stângă (apreciată pe baza măsurării timpului de relaxare izovolumică, a timpului de decelerație al undei A şi a raportului E/A la nivelul valvei mitrale) s-a ameliorat considerabil la acei pacienţi care o aveau modificată, fie în sensul unei tulburări de relaxare fie în sensul unei tulburări de complianţă ventriculară stângă, normalizându-se în prima situaţie şi apropiindu-se de valorile normale în a doua situaţie. Este scoasă astfel în evidenţă o activitate a Simvastatinului care nu a mai fost menţionată până în prezent. De asemenea este subliniat faptul că electrocardiograma, urmărită în evoluţie, nu s-a modificat în urma tratamentului cu simvastatin dacă nu au survenit evenimente coronariene acute. Concluzia este că ecografia cardiacă poate fi o modalitate fiabilă de supraveghere terapeutică a bolnavilor coronarieni trataţi cu medicaţie hipolipemiantă.

În capitolul 12 s-a urmărit acţiunea Simvastatinului asupra evoluţiei glicemiei şi transaminazelor serice. Prelucrarea statistică a datelor arată că terapia cu doze mici de Simvastatin nu modifică în sens patologic valorile serice ale glicemiei sau trasaminazelor. Capitolul 13 subliniază absenţa efectelor secundare ale tratamentului cronic cu doze mici de simvastatin.

Lucrarea se încheie cu capitolele 14 şi 15 care prezintă discuţiile şi concluziile finale.

NOUTATE

LIPOFEREZA ÎN SINDROMUL NEFROTIC

Modelele experimentale au demonstrat rolul lipoproteinelor în patogenia progresiei insuficienţei renale. Totuşi, tratamentele convenţionale rareori reuşesc să normalizeze nivelul seric al colesterolului în sindromul nefrotic. Este în prezent discutat tratamentul prin epurare a lipoproteinelor cu greutate moleculară joasă (LDL) prin lipofereză. Lipofereza poate fi benefică în sindromul nefrotic la pacienţii cu glomeruloscleroză focală şi segmentală. Autorii au studiat efectul pe termen lung a epurării LDL - colesterol (LDL - C), folosind sistemul Kaneka Liposorber, care leagă LDL - C pe dextran sulfat. Studiul a fost efectuat pe un trial controlat la 20 de pacienţi cu sindrom nefrotic în cadrul a diferite maladii renale. După 21 de luni, dozarea colesterolului plasmatic a avut valori semnificativ mai mici (6 mmol / L sau mai puţin) la lotul tratat prin lipofereză cu 12 şedinţe în 6 - 12 luni, decât la lotul de control ($Chi^2 = 84,3$, $p < 0,001$). Clearance-ul de creatinină a fost nemodificat. Valorile proteinuriei nu au fost reduse dar albumina serică a avut tendinţa la creştere. Lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) şi lipoproteina (a) nu au fost influenţate. Doi pacienţi supuşi aferezei au avut remisiune de lungă durată cu reducerea proteinuriei la mai puţin de 250 mg / 24 ore. Motivaţia pentru reducerea prelungită a nivelului plasmatic al colesterolului include şi depleţia colesterolului tisular, o creştere a ratei catabolismului lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL), creşterea turnoverului hepatocitar al LDL şi menţinerea terapiei cu statine. În concluzie, lipofereza reprezintă o metodă sigură şi eficientă pentru controlul nivelului LDL în sindromul nefrotic. Scăderea precoce a valorilor colesterolului total la valori normale are drept rezultat o reducere semnificativă a LDL comparativ cu loturile de control. (Brunton C., Varghese Z., Moorhead J.F., Lipopheresis in nephrotic syndrome, *Kidney Int.*, 1999, 56 Suppl. 71, S 6-9)

Mihaela Munteanu

ALGORITMI DE INVESTIGAŢIE IMAGISTICĂ A APARATULUI URINAR LA COPIL

Coordonator ştiinţific : Prof. Dr. M. R. Găleşanu
Doctorand : Alexandru Vlad

Explorarea aparatului urinar a constituit o preocupare permanentă a factorilor implicaţi din punct de vedere medical în patologia renală. Poziţia anatomică particulară, cu acces direct limitat, cât şi complexitatea funcţională renală, au obligat găsirea unor metode eficiente, şi în acelaşi timp, cât mai bogate informaţional raportate la rinichi, respectiv, la căile excretorii urinare.

Alegerea subiectului tezei se leagă, în primul rând, de faptul că activitatea personală a autorului, în domeniul radiologiei este, în mare măsură, în radiologia pediatrică, şi în al doilea rând, de necesitatea, impusă de practică, de a ierarhiza metodele de investigaţie imagistică ale aparatului renal. În plus, s-a căutat găsirea metodelor deosebit de utile în elaborarea diagnosticului pozitiv cu riscul cel mai redus posibil, ştiut fiind că, în general metodele imagistice prezintă şi riscuri, de loc de neglijat, mai ales în domeniul pediatric

Dezideratul principal al cercetării s-a constituit în realizarea, pe de o parte, a schemelor de investigare imagistică a diverselor boli ale aparatului urinar la copil, iar pe de altă parte, de a dezvolta un studiu paralel, pe perioade diferite de timp, relativ egale, una dintre ele având ca jaloane algoritmii de investigaţie amintiţi.

Partea generală a lucrării face o succintă trecere în revistă a reperelor anatomice şi funcţionale ale aparatului renal. Se continuă cu o analiză descriptivă a metodelor imagistice utilizate în practica curentă, cu raportare directă la literatura de specialitate, aducând metodele descrise la parametrii actuali. Sunt, de asemenea amintite şi metodele de vârf în tehnica imagistică, unele dintre ele, din păcate, numai cu valoare descriptivă, din lipsă de dotare.

Tot în partea generală a lucrării se face referire la modalităţile de aplicare a tehnicilor imagistice la patologia renală. De asemenea se acordă atenţie şi condiţiilor de executare a diferitelor tehnici, cu referire particulară la substanţele de contrast utilizate în diferitele tehnici imagistice.

Partea specială este amplă şi cuprinde trei mari capitole. Prima secţiune a părţii personale evaluează experienţa autorului raportată la totalitatea tehnicilor imagistice întâlnite în activitatea proprie.

Un alt capitol al acestei părţi este dedicat realizării algoritmilor de explorare propriu - zişi, altfel spus, realizării unor scheme standard, adaptate fiecărei boli întâlnite, cu scopul obţinerii de cât mai multe informaţii utile diagnosticului pozitiv, cu disconfort şi chiar risc cât mai scăzut pentru pacient. În plus, se accentuează în acest capitol, necesitatea realizării acestor algoritmi de explorare în imagistica pediatrică, unde riscurile la adresa micilor pacienţi cresc cu cât vârsta celui investigat este mai redusă.

Al treilea capitol al părţii speciale, şi cel mai amplu, de altfel, este consacrat studiului personal al autorului pe cazuistica întâlnită la care au fost aplicaţi algoritmii de investigaţie imagistică amintiţi, comparativ cu o perioadă similară de timp, în care explorările renale nu au respectat aceiaşi conduită. Numărul mare de cazuri investigate, în ambele situaţii, precum şi faptul că, în valoare absolută, ele sunt sensibil egale, au permis autorului elaborarea de concluzii pertinente, cu aplicabilitate practică directă. Parcurgerea, etapă cu etapă, a fiecărui algoritm în parte, aplicat la fiecare capitol de patologie în parte, permite autorului o exemplificare imagistică corespunzătoare şi adecvată, precum şi aprecierea corectă a limitelor fiecărui algoritm, pornind de la ideea, unanim acceptată, că există bolnavi şi apoi boli.

Din derularea studiului se desprind o serie de concluzii, de loc de neglijat, atât de către clinician, cât şi de către imagist. Esenţială este, în

primul rând, activitatea de echipă, respectiv clinician - imagist - medic de laborator, şi, atunci când este cazul, chirurg, în care să se decidă varianta obtimă de explorare a cazuisticii. Întreg studiul realizat de autor reliefează faptul că o atare atitudine atrage după sine o creştere semnificativă a procentului de diagnostice pozitive la caz.

Realizarea practică a aplicării algoritmilor propuşi se constituie, ea însăşi, într-un element pozitiv în favoarea studiului.

NOUTĂŢI

CHLAMIDIA PNEUMONIAE ESTE UN AGENT ETIOLOGIC SAU UN SIMPLU „SPECTATOR INOCENT" IN ATEROSCLEROZA (ATS) ?

Ipoteza că *Chlamydia. pneumoniae* se regăseşte din întâmplare în placa de aterom, fără să fie implicată într-o relaţie cauzală, devine din ce în ce mai puţin probabilă. Dacă *C. pneumoniae* este agent etiologic, efectul sau este fie primitiv, fie secundar în destabilizarea leziunilor din ATS. Studiile efectuate pe modele animale şi cele terapeutice sunt insuficiente şi necesită completări în scopul demonstrării acestei ipoteze încă controversate. (*Lettre Infect.*, 1998, 13, 7).

Doina Azoicăi

VIRUSUL DENGA ÎN ACTUALITATE

Virusul Denga este în prezent în plină expansiune ca, de fapt, şi alte boli transmise prin întepătura de insecte (febra galbenă, malaria). Extensia bolii este în particular înregistrată în America şi este corelată cu eşecurile strategiilor de eradicare ale vectorului. Pentru combaterea bolii a fost iniţiată o nouă atitudine. Virusul *Sindbis* este frecvent transportat de către Aèdes. Genomul acestuia este suficient de flexibil pentru acceptarea unei gene străine la nivelul extremităţii sale 3' care poate fi exprimată sub influenţa unui promotor viral. Plecându-se de la un virus recombinant care reprezintă un ARN antisens anti-Denga este posibilă diminuarea portajului de virus la nivelul insectei. Singura problemă care rămâne de rezolvat este administrarea „per os" la Aèdes a virusului *sindbis* recombinat (*Lettre Infect.*,1998, 13, 7).

Doina Azoicăi

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

RECENZIE

Gheorghe Dănilă

VADEMECUM MEDICAMENTORUM

Editura Polirom, 1999,328 p, ISBN : 973-683-249-X

Lucrarea d-lui prof. dr. Gh. Dănilă suscită un interes deosebit atât pentru farmacologi şi farmacochimişti cât şi pentru medicii practicieni, fiind un veritabil instrument de lucru pentru cei interesaţi.

Medicamentele şi substanţele medicamentoase sunt prezentate în ordine alfabetică, după criteriul principalelor însuşiri farmacologice şi cuprind denumirea comună internaţională, denumirea chimică după normele IUPAC, sinonime, date referitoare la unii factori importanţi în exercitarea efectului terapeutic, cum ar fi: calea de administrare, biodisponibilitatea, timpul de înjumătăţire a medicamentului sau a produşilor săi de metabolizare, selectivitatea faţă de un tip sau subtip de receptor, influenţa alimentaţiei asupra absorbţiei etc. Intensitatea efectului terapeutic sau durata de acţiune fiind influenţate de multe ori de conformaţia moleculară, determinată de izomeria optică sau geometrică a principiului activ, aceste proprietăţi sunt subliniate, atunci când este cazul. Sunt prezentate apoi produse farmaceutice care conţin substanţa medicamentoasă respectivă şi datele bibliografice care au servit la întocmirea monografiei respective.

De remarcat prezenţa în lucrare a unor grupe de medicamente introduse de curând în terapeutică, rezultat al progreselor înregistrate în ultimii ani în unele discipline medicale fundamentale ca farmacologia, fiziologia, fiziopatologia, biochimia, chimia farmaceutică etc. Astfel, cunoaşterea rolului fiziologic şi fiziopatologic a sistemului renină-angiotensină a condus la obţinerea de medicamente active în special la nivelul aparatului cardio-vascular, în lucrare apărând sub denumirea de „Modulatori ai sistemului renină-angiotensină" ce cuprind inhibitori ai enzimei de conversie, antagonişti ai receptorilor pentru angiotensina II şi inhibitori ai reninei. Sunt prezentate exemple de medicamente care acţionează la nivelul SRA, insistându-se asupra avantajelor pe care le prezintă unii dintre aceşti derivaţi ca mecanism de acţiune, căi de metabolizare, durată de acţiune, diminuare a efectelor secundare. Modulatorii canalelor ionice, în special cele de calciu şi potasiu, sunt de asemenea bogat ilustrate de medicamente devenite deja clasice (derivaţii de 1,4-dihidropiridină, fenilalchilamine, benzotiazepine, piperazine), dar şi de medicamente constituite din molecule hibrid, datorită acestui fapt putându-se contracara unele mecanisme fiziopatologice ale bolii pe mai multe căi.

Descoperirea în 1988 a primei endoteline şi demonstrarea proprietăţilor ei vasoconstrictoare, urmată apoi de cunoaşterea mecanismelor de formare şi funcţionare în organism, au condus în scurt timp la obţinerea de substanţe care pot influenţa formarea sau fixarea de receptori ai acestor peptide. Sub titlul „Endoteline şi modulatori ai acţiunii acestora", în lucrare sunt prezentate unele medicamente utilizate ca antihipertensive prin antagonizarea receptorilor sau subtipurilor de receptori pentru endoteline. Mari speranţe se pun în obţinerea de derivaţi care să inhibe enzima de conversie pentru endoteline, făcându-se aprecierea că aceştia ar putea deveni medicamente la fel de utile în tratarea unor afecţiuni ale aparatului cardio-vascular ca şi inhibitorii enzimei de conversie pentru angiotensina II.

Una din cele mai simple molecule cunoscute este oxidul nitric, identificată a fi „factorul de relaxare endotelială", implicată în numeroase procese fiziologice şi fiziopatologice ale organismului uman, pentru a cărei cercetare s-a acordat în 1998 premiul Nobel pentru Medicină. Cunoaşterea sistemelor enzimatice prin care NO se formează în organism a condus la ideea găsirii de substanţe care ar putea modula eliberarea acestei molecule, cu rol benefic în unele maladii. Deşi aceste cercetări sunt la început, în capitolul „Oxidul nitric şi modulatori ai acţiunii acestuia", autorul prezintă exemple de substanţe care ar putea deveni medicamente, prin inhibarea sau generarea de oxid nitric.

Medicamentele antihistaminice H1 „clasice", cunoscute şi utilizate de aproape cinci decenii, au ca principal neajuns efectul de sedare a SNC, depăşit în ultimul timp de aşa numitele antihistaminice H1 „nesedative" (astemizol, terfenadina, loratadina, ceterizina, etc). Pe lîngă acestea, în lucrare sunt prezentate medicamente care combină acţiunea de antagonizare a receptorilor Hl cu cea de inhibare a formării şi a altor mediatori importanţi ai reacţiei alergice aşa cum sunt leukotrienele sau tromboxanul A2 (azelastine, epinastine, KY-234).

De la bromura de potasiu, prima substanţă utilizată ca antiepileptic, la acidul valproic, carbamazepine sau lamotrigine s-au înregistrat succese remarcabile privind obţinerea de noi modele structurale cu proprietăţi antiepileptice (aminobenzamide, benzensulfonamide, semicarbazone), forme farmaceutice pentru administrare parenterală (soluţie injectabilă de carbamazepină), prodrug-uri a căror administrare realizează o biodisponibilitate crescută şi concentraţii plasmatice mai puţin fluctuante (valpromide, fosphenytoin). Pe lîngă aceste aspecte în lucrare sunt prezentate şi preocupările privind depăşirea unor neajunsuri a unora din aceste medicamente (de ex. hepatotoxicitatea şi teratogenitatea acidului valproic).

In capitolul „Parasimpatolitice" pe lângă medicamentele clasice utilizate pentru aceste proprietăţi, sunt prezentaţi unii derivaţi cu structură triciclică, cu selectivitate de acţiune faţă de receptorii muscarinici M1, aşa cum este pirenzepina, primul derivat din această serie obţinut prin sinteză şi utilizat în tratarea ulcerului peptic. Prin modulări chimice efectuate în structura pirenzepinei, au fost obţinuţi derivaţi cu selectivitate de acţiune crescută faţă de unul din subtipurile de receptori muscarinici: AWD 26-06, dimethindene, methoctramine, nuvenzepine, otenzepad etc.

Capitolul „Simpatomimetice" cuprinde medicamente vasoconstrictoare, vasodilatatoare periferice, tocolitice, stimulatoare cardiace şi bronhodilatatoare, multe dintre ele obţinute în ultimii ani, cu avantaje nete datorită selectivităţii de acţiune crescută, duratei lungi de acţiune, efecte secundare minime (bitolterol, clenbuterol, formoterol, etc.).

Una din clasele de medicamente bogat ilustrate în terapeutica actuală o constituie antiinflamatoarele nesteroidiene, pe care autorul le prezintă în acelaşi capitol cu analgezicele neopioide şi antipiretice, deoarece în multe situaţii, însuşirile lor farmacologice se întrepătrund. Alături de acidul acetilsalicilic - de la a cărui utilizare în terapeutică, în februarie anul acesta s-au împlinit o sută de ani - cu rol cunoscut în descoperirea lipidelor biologic active şi lămurirea procesului inflamator, sunt prezentate numeroase medicamente sau substanţe aflate în diferite stadii de cercetare, care acţionează prin unul sau mai multe mecanisme: inhibarea enzimelor ciclooxigenaza şi 5-lipoxigenaza, inhibarea ciclooxigenazei şi a formării de superoxizi, inhibarea reacţiilor de peroxidare şi biosinteza de LTB4 etc., cu avantaje deosebite pentru terapeutică.

După descoperirea implicării aldoz-reductazei în declanşarea complicaţiilor diabetice, rezultate deosebite s-au înregistrat prin obţinerea de substanţe care pot inhiba

această enzimă multe dintre ele devenind medicamente. Ba mai mult au fost proiectate molecule care prin structura lor pot acţiona ca hipoglicemiante dar şi ca inhibitori ai aldoz-reductazei. Exemple de medicamente utilizate în tratarea complicaţiilor diabetice dar şi direcţiile actuale de cercetare în acest domeniu, sunt prezentate în capitolul „Inhibitori ai aldoz-reductazei".

Deosebit de utile terapeuticii sunt medicamentele trombolitice, antiagregant plachetare, anticoagulante, în a căror cunoaştere şi utilizare deasemenea s-au înregistrat progrese importante. După prezentarea direcţiilor principale de cercetare care au condus în ultimul deceniu la aceste realizări, sunt descrise medicamente de curînd înregistrate, dintre care amintim: anagrelide, argatroban, daltroban, isbogrel sau heparinele cu greutate moleculară mică.

Prin aceeasi prismă a ultimelor realizări în domenii fundamentale ale stiinţelor medicale, autorul prezintă şi alte capitole importante de medicamente: analgezice opioide, anestezice generale şi locale, hipnotice şi sedative, antiaritmice, antidepresive, antiparkinsoniene, stimulante ale SNC etc.

Prof. dr. Gabriel Ungureanu

NOUTATE

O NOUA CLASĂ DE ANTIHIPERTENSIVE - INHIBITORII RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI II

De peste trei ani au fost sintetizate şi se află în utilizare o nouă clasă de medicamente antihipertensive - sartanii - molecule ce acţionează ca inhibitori specifici ai receptorilor de tip 1 ai angiotensinei II, contracarând astfel efectul vasoconstrictor al acesteia. Cele mai cunoscute substanţe sunt Valsartanul (Diovan), Losartanul şi Irbesartanul (Aprovel), alţi produşi fiind în curs de omologare. Eficacitatea acestor molecule în hipertensiunea arterială esenţială şau secundară a fost deja cert dovedită, atât în reducerea valorilor tensionale cât şi în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi, secundară hipertensiunii (cunoscut fiind efectul angiotensinei II de stimulare a proliferarii si hipertrofierii fibrelor miocardice). Se află în desfăşurare studii randomizate pe loturi reprezentative (35000, respectiv 14000 subiecţi) ce urmăresc demonstrarea efectului favorabil al sartanilor în insuficienţa cardiacă şi nefroangioscleroza diabetică, efecte deja probate pe loturi reduse numeric. O potenţială problemă în utilizarea acestor produşi este observarea creşterii de 5 - 6 ori a nivelurilor angiotensinei II plasmatice în timpul tratamentului. Aceste niveluri ridicate ar putea avea efecte inhibitorii asupra creşterii prin intermediul receptorilor de tip 2 ai angiotensinei II. limitând astfel utilizarea sartanilor în Pediatrie, deşi aceste efecte nu au fost încă probate clinic. De asemenea, acumularea unor subprodusi ai angiotensinei II, ca angiotensina 4, ar putea avea efecte secundare adiţionale, dar rolurile biologice ale acestor substanţe şi ale receptorilor lor nu sunt încă cunoscute. Utilizarea actuală extensivă a acestor substanţe va aduce probabil raspunsul la aceste probleme şi va stabili locul exact al sartanilor în terapie. (Clinical Review, 1999, 28-30, Southern Association For Primary Care. *My Netscape CME Center. Novartis Pharmaceuticals* - Nov 1999)

Robert Müller

NOUTATE

NOI OPŢIUNI TERAPEUTICE ÎN BOALA PARKINSON

Agenţii dopaminergici reprezintă o reală alternativă benefică în tratamentul bolii Parkinson. Totuşi metodele neurochirurgicale funcţionale aplicate în stadiul iniţial urmat de terapia medicamentoasă, fizioterapie, terapie psihologică (speech therapy) şi măsuri dietetice sunt alternative benefice pentru viitor afirmă Rene J Dom. Un nou agonist dopaminergic, pramipexolul poate fi mai eficient în terapeutica bolii Parkinson cu doze de 4,5mg/zi 12 saptamâni după cercetările lui Mark Guttman. Tremorul parkinsonian când este simptomul dominant asociat la akinezie şi rigiditate (fapt constatat la 70% dintre pacienţii cu boala Parkinson) beneficiază într-un procent ridicat de tratament cu pramipexol după cercetările lui Wolfang H. Oertel. Boala Parkinson avansată tratată cu pramipexol în doze de 0,375-4,5 mg/zi are rezultate benefice superioare tratamentului cu Levodopa sau cu alte preparate dopaminetice fapt constatat pe un studiu terapeutic pe termen lung şi utilizând pentru evaluare scala UPDRS (Unified's Disease Rating Scale). Acelaşi medicament este încercat, cu rezultate bune, în tratamentul sindromului picioarelor neliniştite (Resless Legs Syndrome). Sindromul depresiv din boala Parkinson diferă de depresia idiopatică. Patogenia acestui sindrom este explicată prin două ipoteze: depresia este o reacţie la aspectele fizice ale bolii sau este o caracteristică biologică directă a bolii Parkinson. Depresia în boala Parkinson prezintă o scădere a concentraţiei de dopamină, norepinefrină, serotonină, neuropeptide ca enkefaline, leuenkefalina, substanţa P, după cercetările lui Cummings Jl. Factorii de risc care ar favoriza dezvoltarea acestui sindrom ar fi după acelaşi autor, o descreştere a acidului 5-hydroxi-indolacetic în LCR, sexul feminin predominenţa bradikineziei şi tremorului precum şi un debut precoce al bolii. Descreşterea metaboliţilor neurotransmiţătorilor în LCR (acidul 5-hidroxi--indoleacetic), metabolit serotoninic şi al acidului homovanilic, metabolit al dopaminei, este asociată totdeauna cu instalarea sindromului depresiv în boala Parkinson. Scăderea nivelului dopaminei se întâlneşte în nucleul caudat, putamen hipotalamusul lateral structurile temporale mediale, nucleul accumbens şi cortexul cingular. Dar scăderea activităţii dopaminergice se întâlneşte atât în depresiunea din boala Parkinson cât şi depresia idiopatică, diferenţa fiind dată de tabloul clinic deosebit în cele două sindroame depresive. Încercările terapeutice ale acestui sindrom din boala Parkinson cu imipramină, nortriptilină, desipramină, fluoxetină, selegilină, pergolid, roxindale nu au adus rezultate eficiente. În ultimul timp utilizarea pramipexolului 1 mg/zi, scade sindromul depresiv cu o rată de descreştere de aproximativ 30%-50%. (Mark Guttman, *Neurol.*, 1997, 49-1060-1065. Issues in treatment of Parkinson's disease options- European Neurological Society 1998. Simpozionul naţional român privind noile conduite în terapeutica bolii Parkinson, Bucureşti, oct.1999).

Aurora Constantinescu

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

ISTORICUL CHIRURGIEI ROMÂNEŞTI (II)

Generaţiile de chirurgi care au activat în continuare aparţin în marea lor majoritate şcolii lui Thoma Ionescu şi vor conlucra cu cei formaţi la şcoala lui Gh. Assaky şi C. Dimitrescu Severeanu (Petre Herescu, Dimitrie Gerota, Nicolae Bardescu, Iancu Jianu).

P. Herescu (1868-1915), student al Facultăţii de Medicină din Bucureşti, discipol al celebrilor profesori de urologie Guyon şi Albarran, doctor în medicină, în 1889, cu lucrarea „Intervenţia chirurgicală în tumorile maligne reale", autor al primei cistectomii totale în România (1912), se înscrie ca fondatorul şcolii de urologie româneşti. Activitatea sa este continuată şi dezvoltată de discipolii săi - Cosma Popescu, Stoicescu, Strominger şi Gh. Marinescu, ultimul urmându-l la catedră în calitate de conferenţiar pe ilustrul său profesor şi distingându-se printr-o bogată activitate ştiinţifică şi practică.

În acelaşi spirit activează şi D. Gerota (1867-1939), student şi el al Facultăţii de Medicină din Bucureşti, intern al Eforiei Spitalelor Civile, preparator la anatomie (1888), preparator al primei clinici chirurgicale sub conducerea profesorului Severeanu (1889), premiant al concursului de anatomie patologică „Prof. Dr. Babeş" (1890), doctor în medicină (1892). După studii de specialitate efectuate la Paris, sub îndrumarea prof. Poirier, Farabeuf şi Guyon şi la Berlin, sub îndrumarea prof. Bardeleben, Bergman, Konig, Hahn, Waldayer, după o perioadă de doi ani în care funcţionează ca asistent la Institutul de Anatomie din Berlin, se întoarce la Bucureşti fiind numit profesor la Catedra de anatomie a Şcolii de Belle-Arte unde îl are ca student pe Constantin Brâncuşi, cu care lucrează celebrul „Ecorşeu" aflat la Muzeul de Anatomie din Iaşi. Parcurgând cu succes treptele ierarhiei universitare şi profesionale instituite pe atunci, asistent la Institutul de ginecologie, medic secundar chirurg al Eforiei Spitalelor Civile, titular al cursului de radiologie la Institutul Medico-militar din Bucureşti, instituţie în cadrul căruia devine şi primul medic radiolog din România, D. Gerota îşi continuă activitatea sa, din 1899, în cadrul Institutului de Anatomie Topografică şi Chirurgicală, condus de Thoma Ionescu, fiind numit în 1900 docent al Facultăţii de Medicină şi apoi profesor titular la a doua Catedră de anatomie topografică şi chirurgie experimentală. Experienţa şi autoritatea sa în domeniu îl impun, în 1926, după moartea prof. Thoma Ionescu, ca titular al celor două catedre de anatomie topografică şi chirurgie experimentală reunite, pe care le va conduce până în 1937. Medalia de aur şi Diploma de onoare acordate, în 1903, pentru Muzeul de mulaje anatomo-chirurgicale, alegerea lui ca membru al Ateneului Român şi ca membru corespondent al Academiei, în 1916, confirmă şi onorează o neobosită şi îndelungată activitate practică şi ştiinţifică. Studiile sale asupra vaselor limfatice, a aparatului de fixare a rinichiului, a anatomiei vezicii urinare, a simpaticului cervical, perfecţionarea tehnicii de punere în evidenţă prin substanţe colorate a vaselor limfatice

(metoda Gerota), recunoscută şi astăzi în toată lumea, îl situează printre fondatorii anatomiei topografice europene. A înfiinţat, în 1909, primul spital privat din România (15).

N. Bărdescu s-a format la şcoala de chirurgie a lui Gh. Assaky şi a lucrat la Spitalul Colţea, Spitalul Filantropia şi la Spitalul Brâncovenesc. Este considerat fondator al Societăţii de Chirurgie din Bucureşti, al Societăţii Ştiinţelor Medicale şi al Asociaţiei Generale a Medicilor în care a activat ca membru, vicepreşedinte şi preşedinte între 1897 şi 1911. Se impune prin lucrări valoroase, multe dintre ele constituind adevărate premiere în domeniu, cum ar fi „Intervenţia chirurgicală în abcesul cerebral", „Procedeul Bărdescu în fistulele vezicouterine sau vezicovaginale". Deşi nu a fost profesor, N. Bărdescu a fost un adevărat magistru pentru multe generaţii de interni şi secundari care s-au perindat prin serviciul său, printre ei remarcându-se D. Danielopolu, D. Manolescu şi I. Bejan.

Extern şi intern al Spitalelor Eforiei, secundar în serviciul lui Severeanu, conferenţiar şi şef de serviciu de chirurgie la Spitalul Colentina, Iancu Jianu (1880--1927), se impune pe tot parcursul activităţii sale ca un ingenios experimentator şi abil chirurg, creator de procedee chirurgicale, de instrumente şi aparate noi. De numele său se leagă conceperea şi executarea experimentală a anastomozei mezenterico-cave, care va fi aplicată la om în 1912, precum şi procedeul de esofagoplastie cu lambou cutanat.

Aşa cum am mai menţionat, discipolii şcolii de chirurgie a lui Assaky-Severeanu s-au completat în mod armonios cu cei ai şcolii lui Thoma Ionescu.

Recrutat de Thoma Ionescu, a cărui intuiţie nu se înşela niciodată în alegerea colaboratorilor şi în privinţa perspectivelor reale ale acestora, Ernest Juvara (1870--1933), absolvent al Facultăţii de medicină din Paris (1895), cu o teză asupra regiunii pterigomaxilare, laureată de Facultate şi elogiată de juriul examinator, devenise deja la vârsta de 25 de ani titularul unui curriculum vitae bogat în realizări. Fructificându-şi experienţa dobândită la Paris alături de T. Ionescu, E. Juvara publică, în 1897, la Berlin, un manual de anatomie practică, care îl impune specialiştilor în domeniu, inclusiv marelui anatomist Waldayer. Reîntors în ţară, este numit, în 1900, profesor agregat de anatomie topografică şi clinică chirurgicală la Facultatea de Medicină din Iaşi, calitate în care, în numai câţiva ani, transformă din temelii învăţământul anatomic şi reuşeşte să organizeze în cadrul Spitalului Sf. Spiridon o clinică chirurgicală model, care va deveni Clinica I Chirurgie ; lucrările de terapeutică şi clinică chirurgicală reunite, în 1911, într-un volum sunt ilustrative pentru excepţionala sa activitate profesională. Calităţile lui de maestru în arta chirurgicală sunt dovedite şi de contribuţia adusă în timpul Războiului din Balcani (1913) şi în perioada Primului Război Mondial (1916-1918), în care operează zi şi noapte mii de răniţi şi organizează spitalele din nordul Moldovei şi din Bârlad. Transferat în 1912 la Bucureşti, ca profesor de clinică chirurgicală, activând după 1918 cu gradul de colonel la Spitalul Filantropia şi la Laboratorul de anatomie topografică, iar din 1923 la Spitalul Brâncovenesc, E. Juvara de dovedeşte a fi un olimpian, antrenat cu toată fiinţa sa în descoperirea unor noi metode chirurgicale, de noi instrumente şi aparate, un pedagog şi un magistru exemplar. Instrumentele chirurgicale şi aparatele din sălile de operaţie, fabricate în cea mai mare parte după concepţia sa, tehnicile cele mai îndrăzneţe consemnate în tratatele de chirurgie sub numele său (fixatorul extern Juvara), îl înscriu nu numai în rândul practicienilor de excepţie, ci şi al inovatorilor febrili, a creatorilor în arta chirurgicală. Numeroase procedee în chirurgia osoasă,

întrebuinţarea instrumentarului electric în ortopedie, tehnica rezecţiei tumorilor osoase de la nivelul genunchiului şi înlocuirea osului rezecat cu un grefon luat din vecinătate, îl impun pe E. Juvara în rândul primilor chirurgi din lume, autor al uneia din cele mai întinse grefe osoase, efectuată la acea vreme. Grefele în general, plastiile de organe şi ţesuturi, artroplastiile, plastiile vaginale cu intestin subţire fac din E. Juvara un precursor al chirurgiei plastice. Tehnica de emasculaţie totală descrisă de el şi rămasă clasică a fost preluată în Tratatul de chirurgie a lui Dentu-Delbet, iar procedeul operator pentru prolapsul rectal îi poartă şi astăzi numele. Alături de numele lui T. Ionescu, numele lui E. Juvara rămâne legat de perfecţionarea anesteziei. Experienţa sa este fructificată editorial prin lucrarea „Tratamentul operator al fracturilor diafizare prin metoda fixatorului extern „ (1916) şi Manualul de anatomie chirurgicală, publicat în două volume (1924) (7). Recunoaşterea personalităţii sale de excepţie s-a făcut încă din timpul vieţii, fiind numit membru corespondent al Societăţii de Chirurgie din Paris, preşedinte al Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, preşedinte al Societăţii de Chirurgie din Bucureşti. O pleiadă impresionantă de discipoli l-a urmat în spirit şi profesie, la Iaşi - V. Răşcanu, N. Hortolomei, I. Tănăsescu, D. Anghel, Nubert şi la Bucureşti - I. Făgărăşanu, Ana Aslan, E. Cristide, I. Bejan, Gr. Georgescu, C. Leonte, A. Cosăcescu, V. Climescu, V. Dimitriu, V. Stepleanu şi atâţia alţii. Memoria sa este încă vie şi astăzi şi amprenta personalităţii sale încă puternică asupra şcolii de chirurgie de la Iaşi, la a cărei consolidare a contribuit, implicându-se cu har şi competenţă în viaţa catedrelor de patologie externă, anatomie topografică, medicină operatorie, urologie, obstetrică--ginecologie, oftalmologie, precum şi în procesul de extindere a şcolii chirurgicale ieşene, alături de alţi eminenţi chirurgi (Amza Jianu şi Ion Tănăsescu), preluând în mod creator experienţa în domeniu a prof. Ludovic Russ senior, făcând din Iaşi un centru chirurgical de mare prestigiu, cu o personalitate inconfundabilă.

Un alt discipol şi colaborator al lui Thoma Ionescu a fost Amza Jianu (1881-1962) care, prin chemare, la vârsta de 31 de ani, în 1912, ocupă Catedra de Clinică Chirurgicală, vacantată prin decesul renumitului chirurg ieşean L. Sculy (1853-1912). Pe lângă contribuţia pe care şi-o aduce alături de maestrul său în perfecţionarea rahianesteziei, el se impune şi ca autor al procedeului de esofagoplastie cu tub prelevat din marea curbură gastrică (1912), ca profesor de clinică urologică la Bucureşti (1920), ca titular al Clinicii de boli urinare de la Spitalul Colţea (1930) şi, mai ales, ca unul dintre primii chirurgi români care s-a ocupat de chirurgia tumorilor cerebrale, procedeul său de transplantare a muşchiului maseter în paraliziile faciale fiind recunoscut în tratatele germane sub denumirea de procedeul Lexer-Jianu. Demne de reţinut sunt şi cercetările de fiziologie gastrică, crearea unui aparat pentru tratamentul operator al fracturilor de col femural cu un cui metalic, precum şi impresionanta pleiadă de discipoli ce vor deveni şefi de şcoală chirurgicală, pe care a creat-o şi din rândurile căreia îi menţionăm pe Dan Teodorescu, Teodor Firică, Valerian Popescu şi Dan Gavriliu. La Iaşi, Amza Jianu are meritul de a fi organizat serviciul chirurgical (Clinica I Chirurgicală) în localul Spitalului Sf. Spiridon, actuala Clinică ORL, de a o consolida cu o complexă bază de laborator, de a iniţia în timpul primului război mondial primul Curs de radiologie susţinut de dr. Vignal şi, mai ales, de a crea nucleul unui serviciu de otorinolaringologie. Preocupările privind chirurgia experimentală, ameliorarea tehnicii anesteziei locale, aprofun-

darea anesteziei rahidiene şi extinderea ei deveniseră scopuri fundamentale ale şcolii de chirurgie de la Iaşi şi este cazul să remarcăm că o mare parte din cercetările referitoare la anestezia rahidiană, care alimentau celebritatea internaţională a şcolii lui Thoma Ionescu, aparţineau lui Amza Jianu.

Tot la Iaşi, în aceeaşi perioadă, începând cu 1910, activează şi Prof. C. Daniel, una din figurile importante ale şcolii de chirurgie fondate de Thoma Ionescu. Consacrat la Bucureşti, ca specialist în chirurgia ginecologică, acesta ocupă, la Iaşi, Catedra de patologie chirurgicală (1910-1916), dovedindu-se a fi un excelent pedagog şi un bun organizator.

Înscriindu-se ca unul dintre primii colaboratori ai lui Thoma Ionescu, Ion Bălăcescu (1870-1941), profesor de medicină operatorie la Facultatea de Medicină din Iaşi şi apoi profesor de clinică chirurgicală şi ortopedie infantilă la Facultatea de Medicină din Bucureşti, se impune prin crearea procedeului de cistorafie primitivă (Juvara-Bălăcescu), a suturii hepatice cu un singur fir şi a tehnicii chirurgicale în halux valgus (procedeul Loison-Bălăcescu--Juvara). Tot de numele lui se leagă introducerea rahianesteziei în chirurgia pediatrică, perfecţionarea osteosintezei şi, mai ales, de tratamentul chirurgical al morbului Pott la copii.

Elev al lui Thoma Ionescu, discipol şi succesor la catedră al profesorului Bălăcescu, Alexandru Cosăcescu a continuat activitatea înaintaşilor timp de 11 ani la Iaşi ca profesor de clinică chirurgicală şi ortopedie şi, începând cu 1942, la Bucureşti, unde se distinge ca un excelent organizator al învăţământului în ortopedie şi chirurgie infantilă şi, mai ales, ca un precursor incontestabil al chirurgiei tuberculozei pulmonare. Înscrierea unui semn nou în diagnosticul arteritei obliterante a membrelor inferioare (semnul Cosăcescu), ca şi tratatele sale despre tumorile şi distrofiile osoase îl consacră printre numele ilustre ale chirurgiei româneşti.

Aşa cum evidenţiam deja, unul dintre efectele fundamentale în plan ştiinţific şi în plan organizatoric în şcolile de medicină şi de chirurgie din Bucureşti şi din Iaşi a rezultat tocmai din răspândirea discipolilor acestora în întregul areal românesc, atât înainte cât şi după făurirea României Mari, fapt care, graţie conştiinţei naţionale şi profesionale a acestora, a condus la diversificarea practicii chirurgicale româneşti într-un context unitar, strâns corelat cu dezvoltarea artei chirurgicale în Europa şi în lume, definitoriu pentru conturarea personalităţii mondiale a chirurgiei româneşti. Cu alte cuvinte, şcoala de chirurgie românească fondată la Bucureşti şi Iaşi s-a integrat întâi României întregite şi apoi, printr-un efort bine concertat, în Europa şi în lume, continuându-şi tradiţia constituită în acest sens prin publicaţii şi participări directe la viaţa medical-ştiinţifică europeană şi mondială.

Stimularea spiritului de creaţie şi de afirmare în ţară şi în străinătate a realizărilor medicinei româneşti, înscrisă ca postulat de Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi şi de publicaţia acesteia, de publicaţiile periodice şi de societăţile ştiinţifice fondate de Thoma Ionescu împreună cu Victor Babeş şi Nicolae Kalinderu s-a făcut resimţită în întreaga Românie şi, deopotrivă, în Franţa, Anglia, Italia, Germania şi Spania. Savanţi români şi străini se cunoşteau prin paginile acestora, făceau cunoscute realizările noastre în lume şi realizările din lume în ţară, aşa cum s-a întâmplat prin „Archives des scienses medicales", prima noastră revistă medicală internaţională sau prin „Revista de chirurgie" (Bucureşti, 1 martie 1897), întâiul periodic românesc axat pe problematica specialităţii noastre. Conştiinţa ştiinţifică şi profesională, mijloacele publicistice special create au făcut să se dizolve orgoliile mărunte, generate de

concepţii îngust provinciale, de ambiţii egoiste, individuale sau de grup, asigurând în permanenţă şcolii de chirurgie şi medicină româneşti configuraţia stabilă de şcoală ştiinţifică naţională.

În acest spirit s-a constituit şi şcoala de chirurgie de la Cluj. Începutul acesteia a fost consolidat după întregirea României tot de un discipol al lui Thoma Ionescu – Cristea Grigoriu (1880-1950). Pasionat de obstetrică şi ginecologie, docent în domeniu şi după 1920 profesor de ginecologie la Cluj până în 1945, Cristea Grigoriu se impune prin însemnatele ameliorări aduse în tehnicile chirurgicale ginecologice, prin crearea procedeului interpoziţiei uterine în teaca drepţilor în tratamentul prolapsului, dar, mai ales, prin formarea unor cadre tinere de excepţie: N. Colo, T. Popovici, I. Căprioară.

Experienţa dobândită în domeniu în spitalele din Bucureşti sub îndrumarea lui Thoma Ionescu, dar mai ales conştiinţa, calităţile sale profesionale şi morale îl aduc, în 1919, la Cluj, ca profesor de clinică chirurgicală, pe Iacob Iacobovici. Incontestabila sa erudiţie se concretizează aici într-o prodigioasă activitate organizatorică, didactică şi ştiinţifică materializată în crearea primei şcoli chirurgicale din Ardeal, în realizări fundamentale, înfăptuite în calitate de decan al Facultăţii de Medicină, rector şi senator al Universităţii din Cluj. Maestru în arta chirurgiei, creator de şcoală, I. Iacobovici se impune prinn o serie de lucrări de actualitate şi utilitate practică cum ar fi „Lecţiile clinice" (1910), „Chirurgia de război" (1915), „Propedeutica chirurgicală" (1927) şi „Tratatul românesc de clinică şi terapeutică chirurgicală" (1939). Din cele peste 240 lucrări, reţinem ca elemente de referinţă contribuţia sa privind tehnica de rezecţie a primei coaste şi a nervului frenic în tuberculoza pulmonară, histeropexia, sialografia şi tratamentul chirurgical al ulcerului duodenal. I. Iacobovici se impune şi prin capacitatea sa de a transmite discipolilor experienţa practică, pasiunea şi ispita pentru cercetare şi creaţie în arta chirurgicală. Numele lui, ca şi al maestrului său, Thoma Ionescu, nu poate fi citat singur. El se cere neapărat continuat de discipolii săi: E. Ţeposu, Al Pop, I. Mureşanu, A. Nana, Adam Danicico, I. Chiricuţă, L. Câmpeanu. A fost întemeietorul primului spital de urgenţă din ţară.

Un alt discipol al lui Thoma Ionescu este Traian Nasta (1882-1958) care, între alte contribuţii în anatomia topografică şi chirurgia experimentală, se remarcă prin crearea unor noi procedee operatorii în cancerul rectal şi în rectitele stenozante. Preocuparea sa în domeniul chirurgiei rectale este continuată de doi iluştri elevi: Gh. Chipail la Iaşi şi Florian Mandache la Bucureşti.

Ca bun cunoscător şi martor al destinului şcolii de chirurgie româneşti se remarcă Victor Gomoiu (1882-1960), incontestabil cronicar al istoriei medicinei şi chirurgiei româneşti, aşa cum s-a dovedit în calitatea sa de bibliotecar al Facultăţii de Medicină din Bucureşti, de conducător al serviciului chirurgical al Spitalului Brâncovenesc, de fondator al Societăţii de Istorie a Medicinei din România şi de preşedinte al Societăţii Internaţionale de Istorie a Medicinei. Este, de asemenea, de reţinut lucrarea sa privind tratamentul chirurgical al anginei pectorale.

Marcând continuitatea şi ascendenţa şcolii de medicină şi chirurgie româneşti, dintre discipolii lui Ernest Juvara şi Amza Jianu, din perioada cât aceştia au fost profesori la Iaşi, se remarcă în mod deosebit N. Hortolomei şi Ion Tănăsescu.

Asistent de anatomie şi de clinică chirurgicală, N. Hortolomei (1885-1961) devine în 1912 profesor de chirurgie la Iaşi, unde funcţionează până în 1930, când este transferat la Facultatea de Medicină din Bucureşti ca profesor de clinică urologică. Din 1933, funcţionează ca profesor de

chirurgie şi urologie la Spitalul Colţea. Devenit membru al Academiei Române în 1949, Nicolae Hortolomei organizează, cu sprijinul acesteia, la Spitalul Colţea, primul centru de chirurgie cardiovasculară, fiind secondat de Dan Setlacec, A. Ghiţescu, Ion Buşu şi alţii. Adept şi practician consecvent al chirurgiei atraumatice, bazat pe cunoştinţe solide de anatomie şi fiziologie, se impune atenţiei prin lucrările realizate în cadrul Laboratorului de chirurgie experimentală pe care l-a organizat, prin Tratatul de chirurgie privind tratamentul ulcerului gastric şi duoenal, publicat împreună cu Vl. Buţureanu la Editura Masson din Paris (una din primele lucrări de ansamblu în domeniu), prin lucrări privind tehnica operatorie în adenomul de prostată, litiaza şi tuberculoza renală, prin primul Tratat românesc de chirurgie, realizat împreună cu I. Ţurai şi, mai ales, prin şcolile de chirurgie pe care le-a creat la Iaşi şi Bucureşti.

Anatomist desăvârşit, îmbinând intuiţia cu o virtuozitate manuală inegalabilă, Ion Tănăsescu se impune îndeosebi prin studiile sale privind vasele limfatice ale inimei, amigdalelor, articulaţiilor genunchiului, coxofemurale, cotului, temporomaxilare, citate în tratatele clasice, ca şi prin studii privind arterele simpaticului cervical, toracic şi abdominal sau anatomia topografică a carotidei interne în sinusul cavernos. Contribuţia sa substanţială, marcată prin piese anatomice preparate de el însuşi, exemple de realizare artistică, a făcut ca Institutul din Iaşi să devină, prin tradiţie, o şcoală de medicină operatorie. Activitatea de vârf în chirurgia endocrină, digestivă şi ginecologică, depusă în Clinica I Chirurgie în perioada 1913-1940, pe care a organizat-o, a fost remarcabilă.*

Prof.dr. Eugen Târcoveanu
Ion Chiriac, scriitor

* Bibliografia va fi publicată la sfârşitul părţii a III-a, din numărul următor (n.r.).

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI - IAŞI
MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA IANUARIE - MARTIE 2000

LUNA OCTOMBRIE

1. SECŢIA CHIRURGIE (27 ianuarie)

a) Stadiul actual al datelor privind anatomia şi fiziologia splenică la copil şi adult
Dr. Cristina Furnică

b) Dilataţie acută gastrică, indicaţie rară de gastrectomie totală în urgenţă
Conf. Dr. Cristina Dăscălescu, Dr. Lidia Andriescu, Dr. R. Dănilă, Prof.Dr. C. Pleşa

c) Ruptura vezicii urinare
Dr. V. Gheorghiu, Dr. C. Costache, Dr. N. Suditu, Dr. V. Radu

2. SECŢIA DE MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (27 ianuarie)

a) Riscul morţii subite la pacienţii hemodializaţi
Dr. Larisa Panaghiu, Dr. A. Covic

b) Mola hidatiforma - sursă de suferinţă renală?
Dr. Irina Mititiuc, Dr. D. Andruşca, Dr. Dana Brodicico

c) Preductal - o nouă abordare terapeutică în managementul anginei pectorale
Dr. Cristina Voinea - reprezentant firma SERVIER

3. SECŢIA DE PEDIATRIE (27 ianuarie)

a) Date actuale de epidemiologie şi clinică a tumorii Willms
Dr. Leilia Maimescu

b) Variaţiile interdialitice ale tensiunii arteriale la copilul dializat
Prof.Dr. O. Brumaru, Dr. Cristina Gavrilovici, Dr. Mihaela Munteanu, Dr. R. Russu

c) Tulburări de dinamică vezicală la copil. Studiu pe 92 de cazuri
Dr. Mihaela Munteanu, Dr. Florentina Cucer, Prof.Dr. O. Brumaru

d) Tratamentul modern al astmului bronşic la copil
Prof.Dr. Stela Goţia, Dr. Evelina Moraru, Dr. Alina Murgu, Dr. Aurica Rugină, Dr. C. Ailioaie, Dr. Irina Badiu, Dr. B. Hermeziu, Dr. Cătălina Iliescu, Dr. Mariana Frasin

e) Sindromul Zinsser-Cole-Eugman
Prof.Dr. O. Brumaru, Dr. Ingrid Miron, Dr. Doina Georgescu, Dr. L. Cernohovski, Dr. Luminiţa Brădeţeanu, Dr. Leila Maimescu, Dr. Cristina Rusu

4. SECŢIA DE NEUROLOGIE (31 ianuarie)

a) Stresul oxidativ şi moartea programată în boala Parkinson
Prof.Dr. Felicia Ştefanache

b) Consideraţii asupra edemului cerebral în AVC acut şi encefalite acute
Colonel Dr. C. Chelemen

c) Tablou neurologic acut şi dominant în evoluţia unui sindrom limfoproliferativ
Dr. Simona Vasiliu, Dr. Aurora Constantinescu, Dr. Edit Călăraşu, Dr. A. Nicolae, Dr. Gabriela Dumitrescu, Prof.Dr. Sultana Mihailovici, Dr. Ecaterina Hanganu

LUNA FEBRUARIE

1. **SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE** (17 februarie)

a) Aspecte actuale în evaluarea bolnavului hipertensiv
(monitorizarea tensiunii arteriale şi sfigmografia tonometrică)
Dr. Viviana Aursulesei

b) O cauză rară a insuficienţei cardiace drepte
Prof.Dr. M.D. Datcu, Dr. D. Iliescu, Dr. Viviana Aursulesei, Dr. A. Petriş

c) Ketotifenul şi markerii de stres oxidativ
Dr. Florina Filip

d) Plendil - Noile ghiduri OMS în hipertensiunea arterială
Monica Volocariu - reprezentant medical firma ASTRA

2. **SECŢIA CHIRURGIE** (27 februarie)

a) Probleme de chirurgie plastică şi reconstructivă după excizări oncologice în sfera maxilo-facială
Prof.Dr. D. Gogălniceanu, Dr. D. Pieptu, Dr. C. Mihai, Dr. M. Hriscu, Dr. G. Melian, Dr. M. Pop, Dr. C. Iliescu, Dr. M. Florescu

b) Cancer de esofag complicat cu fistulă eso-bronşică. Posibilităţi de management. Caz clinic
Dr. C. Bulat, Prof.Dr. M. Stoian, Dr. Adriana Pricop, Dr. Oana Grigoraş

c) Chistul hidatic. Tratament minim invaziv
Conf.Dr. St. Georgescu, Prof.Dr. E. Târcoveanu, Dr. C. Bradea, Dr. D. Lăzescu, Dr. I. Stratan, Dr. Felicia Crumpei

LUNA MARTIE

1. **SECŢIA FARMACOLOGIE** (7 martie)

a) Informare asupra primului Simpozion Naţional de Magneziu „Magneziu 2000", Cluj-Napoca, 24-26 februarie 2000
Prof.Dr. M. Nechifor

b) Anestezice locale - aspecte farmacologice şi utilizări terapeutice
Dr. Irina Grădinaru

c) Sistemul purinergic - substanţe endogene, receptori, transducţia semnalului biologic
Dr. Mihaela Axinte

2. **SECŢIA FARMACOLOGIE** (15 martie)

a) Informare asupra celui de-al II-lea Congres European de Farmacologie - Budapesta, iulie 1999
Prof.Dr. M. Nechifor

b) Mecanisme biochimice implicate în funcţia plachetară
Dr. Roxana Irina Iancu

c) Mecanisme implicate în farmacodependenţe
Dr. D. Chelărescu

3. **SECŢIA PEDIATRIE** (23 martie)
Prezentări de cazuri

a) Clinica I Pediatrie - Pleuropericardită purulentă

b) Clinica IV Pediatrie - LES asociat cu maladie congenitală de cord cianogenă

c) Clinica II Pediatrie - Pericardită lupică

d) Clinica V Pediatrie - PTI asociată cu alergie la laptele de vacă şi intoleranţă la gluten

4. **SECŢIA CHIRURGIE** (23 martie)

a) Traumatismele ficatului
Dr. I. Şerban

b) Chistul hidatic: tratament minim invaziv
Conf.Dr. St. Georgescu, Prof.Dr. E. Târcoveanu, Dr. C. Bradea, Dr. D. Lăzescu, Dr. I. Stratan, Dr. Felicia Crumpei

c) Traumatismele arteriale în luxaţia scapulo-humerală. Posibilităţi de diagnostic şi tratament
Dr. C. Burcoveanu, Dr. R. Popa, Dr. R. Petrea, Dr. Cristina Tăbârnă, Dr. I. Stratan

d) Metode de umplere şi acoperire în chirurgia oncologică a parotidei
Prof.Dr. D. Gogălniceanu, Dr. D. Pieptu, Dr. G. Melian, Dr. C. Mihai, Dr. M. Hriscu, Dr. M. Copăceanu, Dr. C. Iliescu, Dr. L. Dodău

5. **SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (24 martie)

a) Metode şi tehnici actuale şi de perspectivă pentru evaluarea nefrotoxicităţii profesionale şi experimentale a plumbului, mercurului şi cadmiului
Dr. Margareta Movileanu

b) Elemente clinice, biologice şi posibilităţi de evaluare imagistică în osteoporoză
Dr. V. Bejan

c) Succese şi limite în metodologia actuală de evaluare populaţională a prevalenţei afecţiunilor gastrointestinale şi a structurii procesului epidemiologic al acestora
Dr. C.A.Gh. Toma

d) Aspecte clinico-epidemiologice şi de laborator privind artrozele şi alte afecţiuni cronice degerative din patologia reumatismală
Dr. Viorica Lefter

e) Interrelaţiile consumului de alcool în exces cu alţi factori de risc în patologia cardiovasculară
Dr. Lavinia Pavel

f) Evaluarea epidemiologică a factorilor de risc pentru cancerul mamar în populaţia feminină din unităţile Ministerului Transporturilor
Dr. Domniţa Boronea

6. **SECŢIA NEUROLOGIE** (27 martie)

a) Distonii - actualităţi
Conf.Dr. R. Prodan, Prof.Dr. Felicia Ştefanache, Dr. D. Naconecinîi, Dr. I. Danciu

b) Modificări ale agregabilităţii plachetare în funcţie de vârstă
Dr. V. Bohotin, Dr. C. Bohotin, Dr. C. Chiriac

7. **SECŢIA PEDIATRIE** (23 martie)

a) Bolile arcului aortic
Dr. A. Petriş

b) Particularităţi hemodinamice şi metabolice la bolnavul hipertensiv cu rol permisiv pentru stressul psihic
Dr. Rodica Waszkiewicz

c) Utilizarea Fragminului în tratamentul trombozei venoase profunde
Dr. Alina Grămescu - reprezentant firma UPJOHN

NOUTĂŢI

EFECTUL IMUNOMODULATOR AL UNOR ANTIBIOTICE

Inflamaţia acută este deseori asociată cu aderarea neutrofilelor la endoteliul vascular şi migrarea transendotelială, fenomene ce se produc cu implicarea citokinelor, ca interleukina 1 (IL 1), interleukina 8 (IL 8) şi factorul de necroză tumorală α (TNFα). Având în vedere implicarea acestor citokine în procesul inflamator, una din direcţiile de cercetare a urmărit evidenţierea unor proprietăţi imunomodulatoare pentru noi compuşi, sau pentru molecule deja utilizate în terapeutică. Asemenea proprietăţi s-au evidenţiat şi pentru compuşi din clasa antibioticelor. Astfel claritromicina şi fosfomicina în concentraţii de 1,6-40 mg/ml inhibă sinteza IL1β, IL1α şi TNFα, efectul fiind mai mult sau mai puţin intens funcţie de concentraţia utilizată. În concentraţii terapeutice diritromicina şi spiramicina cresc sinteza de IL1β cu 37% respectiv 28%. La concentraţii mai mari aceste macrolide dimpotrivă inhibă sinteza IL1β, IC50 având valoarea de 378mg/ml pentru diritomicină şi 234mg/ml pentru spiramicină. Prin urmare macrolidele prin influenţa pe care o au asupra sintezei de citokine pot modula funcţiile sistemului imun. (Moutard I., Gressier B., Bonte F., Dine T., Brunet C., Luyckx M., Ballester L., Cazin M., Cazin J.C. In vitro effects of spiramycin and dirithromycin on IL1β production by human LPS-stimulated mononuclear celles, *Therapie*, 1999, 54, 607-612).

Lenuţa Profire

ARTRITA REUMATOIDĂ: NOUTĂŢI ÎN FARMACOLOGIE

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sunt utilizate în tratamentul artritelor reumatoide, având ca mecanism de acţiune inhibarea ciclooxigenazei, cu reducerea sintezei prostaglandinelor cu rol inflamator. Aceste medicamente însă nu afectează activitatea lipooxigenazei, cea de-a doua enzimă implicată în cascada acidului arahidonic, ceea ce înseamnă că sinteza de leucotriene, în special LTBB4, un activ mediator al inflamaţiei nu este afectată. Un grup de cercetători englezi a arătat că prin modificarea conţinutului de acizi graşi din alimentaţie se poate inhiba şi sinteza de leucotriene. Astfel acidul linoleic, prezent în uleiul de luminiţă (evening primrose oil), formează un hidroxi-derivat care blochează tranformarea acidului arahidonic în leucotriene. Prin urmare creşterea concentraţiei de acid linoleic face ca acesta să acţioneze drept inhibitor competitiv al sintezei de prostaglandine şi leukotriene. (Belch J.J., Hill A., Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71 (1), 352S-6S).

Lenuţa Profire

IN MEMORIAM

DR. OLGA ZAVATE

(15 decembrie 1927 - 23 ianuarie 2000)

Pe 23 ianuarie 2000, a trecut în nefiinţă, cu demnitate şi discreţie, aşa cum a trăit, Doamna dr. OLGA ZAVATE. Se încheie, astfel, o viaţă dedicată cu abnegaţie şi dăruire cercetării ştiinţifice în domeniul virusologiei şi, deopotrivă, familiei, celor dragi, semenilor săi pe care i-a iubit şi respectat.

Născută pe data de 15 decembrie 1927, la Cetatea Albă, doamna dr. Olga Zavate a absolvit liceul teoretic de fete din Piatra Neamţ, susţinându-şi bacalaureatul în anul 1946. A urmat cursurile Institutului de Medicină şi Farmacie Iaşi, obţinând diploma de merit la susţinerea examenului de stat, în anul 1952.

A funcţionat ca medic secundar epidemiolog la Sanepidul oraş Iaşi, apoi la Institutul ***Dr. I. Cantacuzino***, filiala Iaşi, iar din anul 1958 la Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Iaşi.

Dr. Olga Zavate a obţinut titlul de medic primar în specialitatea microbiologie în anul 1962, iar în anul 1977, prin concurs, titlul de medic primar gradul II.

Doctor în ştiinţe medicale din anul 1968, cu teza ***Cercetări epidemiologice şi profilactice în hepatita virală***, doamna dr. Olga Zavate a obţinut titlul de cercetător ştiinţific principal gr. III prin concurs, în anul 1966, apoi gradul II în anul 1979.

În cei peste 30 de ani de activitate în cadrul Institutului de Sănătate Publică Iaşi, doamna dr. Olga Zavate a participat direct la combaterea în focar a unor boli transmisibile şi în campaniile de imunizare (vaste acţiuni de verificare a eficienţei gamaglobulinelor, în profilaxia hepatitei virale).

Pe tot teritoriul Moldovei a desfăşurat o activitate susţinută de asistenţă tehnică de specialitate, de îndrumare şi control a măsurilor antiepidemice, de instructaj al specialiştilor din teren pentru însuşirea unor tehnici noi de laborator (detectare de AgHBs).

Din anul 1968 a devenit coordonatorul colectivului de virusologie din Institutul de Sănătate Publică Iaşi, iar în anul 1976 - secretar ştiinţific al aceluiaşi institut, ca recunoaştere a valorii şi capacităţii sale profesionale.

Elevă a dr. N. Constantinescu, s-a format ca cercetător în spiritul şcolii româneşti de virusologie, creată de C. Levaditti şi continuată de Şt. Nicolau şi N. Cajal.

Cu o riguroasă probitate ştiinţifică, s-a dedicat cu dăruire şi pasiune muncii de cercetare în domeniul leptospirozelor, turbării, enterovirozelor, infecţiilor rotavirale şi, în mod deosebit, a hepatitei virale, ca preocupare de bază şi neîntreruptă din anul 1955. În acest ultim domeniu a semnalat, în colaborare cu acad. Şt. S. Nicolau şi dr. N. Constantinescu, pentru prima dată în literatura de specialitate, ***fenomenul grupurilor de vârstă***, a descris prima epidemie prin apă contaminată din ţara noastră şi a evidenţiat pentru prima dată în ţară Ag HBs în lichidul oral şi urina purtătorilor.

Cu ocazia participării la un studiu colaborativ OMS a publicat primele date de referinţă, privind potenţialul epidemic al hepatitei virale tip B, apreciat prin RIA. Toate aceste preocupări legate de hepatita virală, i-au adus un binemeritat renume pe plan naţional şi internaţional, bucurându-se de aprecierea unor prestigioşi cercetători din ţară şi străinătate şi ca urmare, în anul 1973 Doamna dr. Olga Zavate a fost numită coordonatorul Centrului Naţional de hepatită virală din Iaşi.

În anul 1985, beneficiind de colaborarea colectivului condus de dr. A.A. Combiescu, din Institutul Cantacuzino din Bucureşti, a iniţiat cercetări pe teritoriul Moldovei privind diagnosticul infecţiei rotavirale prin metoda ELISA.

În problema enterovirozelor, a organizat cercetări de virusologie ambientală, cu deosebită valoare practică, multe inedite în ţara noastră, privind poluarea alimentelor, a suprafeţelor, a diferitelor categorii de apă şi sol. În acest domeniu a publicat o monografie, în colaborare cu acad. N. Cajal, distinsă în anul 1985 cu premiul Academiei ***Victor Babeş***, intitulată ***Enterovirusurile nepoliomielitice şi implicaţiile lor în patologia umană şi poluarea mediului ambiant***.

Preocupată de utilizarea de noi metode de investigare şi diagnostic, doamna dr. Olga Zavate a introdus reacţia de aglutinare-liză pentru diagnosticul leptospirozei (1955) şi testul de neutralizare peritoneală în studiul imunităţii antirabice (1966).

În anul 1968 a pus bazele unui laborator modern de virusologie, utilizând metode de diagnostic pe culturi celulare şi şoarece sugar, precum şi tehnici serologice (reacţii de neutralizare) în enteroviroze. În cadrul laboratorului s-au experimentat noi metode de izolare a virusurilor hepatitice (inoculare pe oul embrionat, culturi celulare) şi metode sensibile de detectare a Ag HBs (contraimunoelectroforeza discontinuă); pentru prima dată în ţara noastră s-a demonstrat posibilitatea detectării Ag HBs în sânge recoltat pe discuri de hârtie de filtru şi în lichidul oral sau saliva parotidiană concentrată.

Rezultatele celor 35 de ani de activitate în domeniul cercetării ştiinţifice s-au materializat în redactarea a 320 de lucrări ştiinţifice, din care 152 publicate, participarea la numeroase manifestări ştiinţifice din ţară şi străinătate, publicarea de monografii şi tratate (***Hepatita virală*** - N. Constantinescu, N. Cajal, O. Fodor şi Olga Zavate, Ed. Acad. Bucureşti, 1971; ***Microbiologie sanitară***, sub redacţia lui S. Mănescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989) şi citarea sa în tratate şi monografii ale unor cercetători de prestigiu (Şt. Nicolau, Gr. Teodorovici, Gh. Zamfir, N. Voiculescu, V. Babeş, M. Sabău).

Ca urmare a amplei şi valoroasei sale activităţi, Doamna dr. Olga Zavate a fost aleasă ca membru a Academiei de Ştiinţe Medicale din România în anul 1993.

Pe parcursul întregii sale activităţi profesionale, doamna dr. Olga Zavate nu a precupeţit nici un efort pentru a îndruma cu tact, înţelegere şi generozitate paşii colegilor care i-au solicitat sprijinul, şi-a câştigat respectul şi afecţiunea colaboratorilor din colectivul său, cărora a dorit să le insufle aceeaşi pasiune pentru munca de cercetare şi consideraţie pentru ***lucrul bine făcut***.

În timpul vieţii a fost un exemplu de comportament demn de urmat, dispariţia sa lăsând în urmă amintiri neşterse şi regrete pentru toţi cei care au cunoscut-o.

Nepreţuită soţie, mamă şi bunică, doamna Olga Zavate a luminat cu căldura zâmbetului său şi cu înţelepciunea sfatului său pe cei dragi cărora li s-a dăruit cu întreaga fiinţă.

Aducem un ultim omagiu distinsei reprezentate a şcolii medicale ieşene, doamnei Olga Zavate, om de o rară noblete sufletească, de o abnegaţie totală în activitatea profesională şi viaţa de familie, care au constituit pentru ea, în egală măsură, hrană sufletească şi scop al vieţii.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 2

PROFESOR DR. GHEORGHE LUPAŞCU

(7 aprilie 1922 - 18 decembrie 1999)

La cumpăna dintre ani, secole şi milenii ne-a părăsit Prof. Dr. Gh. Lupaşcu, eminentă personalitate a Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi.

S-a născut în ziua de 7 aprilie 1922, Ziua Mondială a Sănătăţii, parcă predestinată viitoare profesii căreia profesorul i-a dedicat toată viaţa, în localitatea Griviţa, judeţul Galaţi, dintr-o familie de oameni înstăriţi, preocupaţi de creşterea şi educarea copiilor.

Parcurge succesiv etapele şcolare ca un elev eminent şi termină Liceul ***Dimitrie A. Sturza*** din Tecuci în anul 1941. Se înscrie la Facultatea de Medicină din iaşi, unde se distinge în rândul colegilor, absolvind facultatea în anul 1947, situându-se printre şefii promoţiei sale. A fost coleg şi prieten cu alţi monştri sacri ai medicinei ieşene, ca reputaţii profesori Negoiţă, Mânecan, Duca, Stavri.

În 1945 devine intern prin concurs şi apoi asistent universitar la disciplina Obstetrică-Ginecologie până în anul 1952, când pentru o perioadă de timp este înlăturat din învăţământ.

Lucrează între anii 1952-1957 în calitate de medic primar la Spitalul ***Cuza Vodă***, iar din 1957 şi până în 1963 este şef de secţie Obstetrică şi Ginecologie la Spitalul ***C.I. Parhon***.

În anul 1963 revine în învăţământul superior medical în calitate de şef de lucrări şi de la această dată parcurge toate treptele ierarhiei universitare; prin concurs devine conferenţiar în 1972 şi profesor 5 ani mai târziu, fiind şeful Clinicii de Obstetrică-Ginecologie de la Spitalul ***C.I. Parhon*** până în anul 1991, când se pensionează.

Între anii 1963-1977 ocupă şi funcţia de director al Spitalului ***Cuza Vodă***, activitate administrativă de care Profesorul s-a preocupat în mod deosebit, îngrijindu-se de asigurarea necesarului bunei funcţionări a acestei impresionante unităţi spitaliceşti.

După pensionarea din învăţământ îşi continuă activitatea în calitate de profesor consultant şi medic primar în clinica pe care a condus-o atâţia ani, servind cu aceeaşi devoţiune bolnavele internate în clinică. Chirurg de excepţie, Profesorul Gh. Lupaşcu şi-a dedicat toată viaţa alinării suferinţei oamenilor, fiind un remarcabil talent, operând în situaţii dintre cele mai dificile, zi sau noapte, în sala de operaţie sau uneori în condiţii vitrege, făcând totul pentru salvarea unor vieţi omeneşti.

A instruit un important număr de medici ginecologi şi s-a preocupat de formarea colaboratorilor săi, care fac cinste maestrului lor.

Pe plan ştiinţific, Profesorul a abordat o gamă largă de activităţi, unele cu prioritate mondială, ca teoria originii imunologice a disgravidiei tardive, abordarea chirurgicală

a oncologiei ginecologice, izoimunizările feto-materne, fiind promotorul exsanguino-transfuziei intra-uterine în România. Un număr de 212 lucrări ştiinţifice, publicate în ţară şi străinătate, au materializat o parte din cercetările profesorului, cursuri şi tratate de specialitate apreciate de studenţi, medici şi cadre didactice.

Un profesor devotat Almei Mater, corect şi modest, un soţ, un părinte şi un bunic care a dăruit toată dragostea familiei, preocupându-se de continuitatea profesiei de medic şi dascăl - care se regăseşte în unicul său descendent, valoros cadru didactic al Universităţii de Medicină şi Farmacie din Iaşi.

Noi, cei care l-am cunoscut, ne plecăm cu veneraţie şi omagiem amintirea maestrului nostru!

Prof.dr. Gheorghiţă Costăchescu

IN MEMORIAM

PROF.DR. TADEUSZ PIROZYNSKI

(9 octombrie 1928 - 27 decembrie 1999)

Pe lângă actul de îngrijire şi vindecare, psihiatria are menirea de a da sens ştiinţei, de a îmbogăţi filozofia ca deschidere spre om şi de a stabili criterii ale lumii psihice ca normă de gândire şi reprezentare. Pentru realizarea acestui demers, psihiatria îşi lărgeşte permanent orizontul său cultural şi viziunea sa integrativ-antropologică, făcând din normativitatea psihică o problemă epistemică iar din nebunie o problemă medicală. În acest sens, psihiatria necesită talent şi har pentru a descifra lumea mentală şi a dezvălui semnificaţiile ascunse ce străbat mintea umană.

Cu aceste mesaje în gând şi faptă, profesorul dr. T. Pirozynski a făcut din acest drum dificil dar plin de grandoare, o permanentă deschidere către iniţiere umană şi de sporire a sensibilităţii lumii actuale. Pentru el psihiatria a fost o medicină a sufletului slujită de vocaţia sa antropologic-culturală, o cale de protejare a libertăţii omului, o luptă cu etichetarea psihiatrică în care a adus geniul său tămăduitor în dezordinile gândirii şi afectivităţii. A fost un observator cu spirit cartezian ascuţit, un specialist pentru care îndoiala rezonabilă a devenit o metodă euristică, un promotor al unei subiectivităţi orientată permanent către compasiune umană. Dominând timpul său psihiatric a conferit specialităţii o matrice şi o armătură filozofico-umană şi ştiinţifică probată de activitatea sa ştiinţifică (fiecare congres anual a fost însoţit de publicaţii ample sub redacţia sa aşa cum sunt: Psihiatria azi, Ecosistemul relaţiei familiale şi asistenţa psihiatrică, Interferenţe psihiatrice, Asistenţa cazurilor cu risc comportamental patologic, Introducere în psihopatologia relaţională, Convergenţe interdisciplinare în psihiatrie, Psihopatologia conduitelor agresive etc. A elaborat, singur şi în colaborare, noi concepte în monografii precum: Psihiatrie şi victimologie, Psihopatologie relaţională, Ataşamentul în protecţia sa comportamentală, Epistemologia în psihopatologia relaţională etc.) A plecat dintre colaboratorii săi în plin elan creator de elaborare a unui Tratat de psihiatrie în cinci volume.

În activitatea didactică, elaborează manuale de psihiatrie clinică şi reintroduce spiritul publicitar în psihiatrie prin reînfiinţarea, din 1995, a Buletinului integrativ de psihiatrie.

Concepţia sa ştiinţifică se află deasemeni în cele 500 articole ştiinţifice publicate în ţară şi străinătate consacrată şi prin alegerea sa ca membru a cinci societăţi ştiinţifice internaţionale.

Oricât de greu ar fi de cuprins această activitate conceptuală în psihiatrie este de

remarcat progresul firesc realizat în perioada cât timp a slujit-o, impunându-se astfel ca un demn continuator al lui A. Brăiescu, C.I. Parhon, L. Balif şi P. Brânzei.

Studiind cu competenţă şi umanism destructurarea fiinţei psihice, a descifrat deviaţia ca un joc cu natura umană ce-i zădărniceşte esenţa, a fundamentat abaterile de la traiectoria axiologică a eului, de la intenţionalitatea şi reprezentarea corectă a normelor interumane. Credinţa în puterea psihiatriei i-a dat aura unui adevărat maestru din care decurg dreptul la propria sa unicitate. În condiţii în care viaţa riscă aşi altera sensul, el a păstrat nealterată condiţia deontică a psihiatriei, ceea ce i-a făcut dificultăţile suportabile. Astfel, psihiatria i-a aparţinut total pentru că i-a dat sensul uman şi ştiinţific deplin. Perceperea empatică a naturii umane este astăzi, după dispariţia sa, o profesiune de credinţă cu valoare de transcendenţă ştiinţifică şi umană.

Spirit viu şi ascuţit, care, cu greu te confirmă, rămâne pentru posteritate ca o meta--deschidere permanentă de măiestrie, caracter şi inteligenţă ce-i asigură transcendenţa operei, un moment luminos în asceza cunoaşterii psihiatrice şi mântuire prin conştiinţa de sine şi manifestarea ei prin creaţie. Metafizica sa drept credinţă în valorile psihiatriei rămâne ca o pildă a exemplarităţii uman - ştiinţifice printre noi.

Prof.dr.Gh. Scripcaru
Prof. dr. V. Chiriţă, Prof. dr. P.Boişteanu

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece una din cauzele principale ale întârzierii apariţiei revistei este depunerea unor articole care necesită revizuiri extrem de laborioase. În consecinţă, suntem nevoiţi să comunicăm că nu se primesc articole în care nu se respectă în totalitate aceste instrucţiuni.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale, Sediul S.M.N. Iaşi (B^{dul} Independenţei nr. 16). Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Calitatea lucrărilor este apreciată de cel puţin 2-3 referenţi, specialişti în domeniu.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel :

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE
DISCUŢII ŞI CONCLUZII
BIBLIOGRAFIE

scrise cu capitale, bold, necentrate
caractere de 10 pts

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se vă scrie cu *litere de rând*, *bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul :

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

ILUSTRAŢIILE

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Ele vor fi pe pagină separată, la sfârşitul lucrării, cu borderou de însoţire.

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate;
- fotografii scanate (cu extensia TIF) şi prelucrate ulterior pe calculator, introduse în text;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text.

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III	capitale, 10 pts
Date analitice comparative	bold, de rând, 10 pts

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Revistă:

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal. Lett.*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte:

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, Gooding K.M., Kirkland J.J., eds., Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte:

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in *Handbook of Endocrine Research Techniques*, C.G. Scanes, edit., Academic Press, Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe disketă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel.: (032) 230323; Fax: (032) 230485